

Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Marzo 2019



Elaboración y revisión del documento

Elaboración

Grupo de trabajo vacunación frente a EMI (GT-EMI):

- **Aurora Limia Sánchez**, Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Jefa de Área de Programas de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS).
- **Laura Sánchez-Cambronero Cejudo**. Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Jefa de Servicio en el Área de Programas de Vacunación. MSCBS.
- **José Antonio Navarro Alonso**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría. Jefe del Servicio de Prevención. Responsable del Programa de Vacunación de la Región de Murcia.
- **Jaime Jesús Pérez Martín**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública y Máster en Salud Pública. Jefe del Servicio de Salud Pública de Lorca (Murcia).
- **Eva Borràs López**, Doctora en Farmacia. Técnico de Salud Pública. Agencia de Salud Pública. Departamento de Salud (Cataluña, CIBERESP).
- **María Luisa García Gestoso**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría. Pediatra de Atención Primaria (Andalucía).
- **Ismael Huerta González**, Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica (Asturias).
- **Aurelio Barricarte Gurrea** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto de Salud Pública (Navarra).
- **M^a Carmen Cabellos Mínguez**, Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, y Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona.
- **Rosa Cano Portero**, Licenciada en Medicina y Cirugía. Master en Epidemiología de Intervención. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). ISCIII. CIBERESP.
- **Raquel Abad Torreblanca**, Doctora en Ciencias Biológicas. Titulada Superior en la Unidad de Neisseria, Listeria y Bordetella. Centro Nacional de Microbiología (CNM), ISCIII.
- **Agustín Portela Moreira**, Doctor en Ciencias Biológicas. Jefe de Área de Biotecnología y Productos Biológicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MSCBS.
- **Ana Sagredo Rodríguez**. Doctora en Ciencias Biológicas. Asesora clínica de vacunas, División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MSCBS.

Coordinación del documento y del Grupo de Trabajo: Aurora Limia Sánchez

Los miembros del GT-EMI declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento.

Revisión

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones**. Revisado 12 noviembre 2018 y 6 de febrero y 6 de marzo de 2019. **Aprobado** el día 7 de marzo de 2019.
- **Comisión de Salud Pública**. Revisado 18 de febrero y el 14 de marzo de 2019. **Aprobado** el 14 de marzo de 2019.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.

Índice

Elaboración y revisión del documento	2
Índice	3
Acrónimos	4
Resumen ejecutivo	5
<i>Executive summary</i>	5
1. Introducción	6
2. Carga de enfermedad	6
2.1. Enfermedad, agente causal y caracterización microbiológica	6
2.2. Incidencia de la EMI	7
2.3. Distribución geográfica, por sexo y grupos de edad	9
2.4. Presentación clínica	15
2.5. Mortalidad y letalidad	17
2.6. Consecuencias y utilización del sistema asistencial	18
2.7. Caracterización microbiológica de <i>N. meningitidis</i>	20
2.8. Epidemiología en países de nuestro entorno	26
2.9. Conclusiones	28
3. Vacunación frente a EMI	30
3.1. Vacunas disponibles en España. Características y edad de administración según ficha técnica	30
3.2. Programa de vacunación frente a EMI por serogrupo C (MenC)	33
3.2.1. Vacunas frente a MenC	33
3.2.2. Programa de vacunación en España	34
3.2.3. Programa e impacto de la vacunación en países de nuestro entorno	39
3.2.4. Conclusiones	41
3.3. Características de las vacunas MenACWY	41
3.3.1. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas disponibles en España	42
3.3.2. Seguridad de las vacunas conjugadas frente a MenACWY	47
3.3.3. Utilización de vacuna MenACWY en la UE y otros países	47
3.3.4. Impacto de la vacunación frente a meningococo ACWY	52
3.3.5. Conclusiones	55
3.4. Vacunas MenB	57
3.4.1. Introducción	57
3.4.2. 4CMenB	57
3.4.3. MenB-fHbp	65
3.4.4. Conclusiones	69
4. Evaluación económica	71
4.1. MenACWY	71
4.2. MenB	71
5. Consideraciones clave	72
6. Posibles estrategias de vacunación	73
6.1. Con vacunas conjugadas frente a MenACWY	73
6.2. Con vacunas proteicas frente a MenB	75
7. Recomendaciones	76
8. Repercusiones de la modificación	77
9. Aspectos éticos	78
10. Anexos	79
Anexo 1. Campañas de captación y vacunación con MenC	79
Anexo 2. Métodos empleados para evaluar eficacia, inmunogenicidad y cobertura de vacunas frente a enfermedad meningocócica	80
Anexo 3. Coberturas de vacunación sistemática en 2017 según vacunación escolar o centros de salud	81
11. Bibliografía	84

Acrónimos

4CMenB	Vacuna frente a meningococo B de cuatro componentes
ABS	Actividad bactericida del suero (<i>Serum Bactericidal Antibody</i>)
ABSh	Actividad bactericida del suero con suero humano
ABSr	Actividad bactericida del suero con suero de conejo
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AEP	Asociación Española de Pediatría
CC	Complejo clonal
CA/CCAA	Comunidad o ciudad autónoma / Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centro de Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CIE10ES	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión
CIE9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNM	Centro Nacional de Microbiología
CSP	Comisión de Salud Pública
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EEUU	Estados Unidos
ELISA	Enzimoimmunoensayo (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
EMI	Enfermedad meningocócica invasiva
fHbp	Proteína de unión al factor H del complemento humano
FT	Ficha técnica
HA	Hepatitis A
INE	Instituto Nacional de Estadística
MATS	<i>Meningococcal Antigen Typing System</i>
MEASURE	<i>Meningococcal Antigen Surface Expression</i>
MenA	<i>Neisseria meningitidis</i> o meningococo serogrupo A
MenACWY	Vacuna meningocócica conjugada tetravalente frente a serogrupos A, C, W e Y
MenACWY-CRM197	MenACWY conjugada con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
MenACWY-PS	Vacuna de polisacáridos meningocócicos de los serogrupos A, C, W e Y
MenACWY-TD	MenACWY conjugada con toxoide diftérico
MenACWY-TT	MenACWY conjugada con toxoide tetánico
MenB	<i>Neisseria meningitidis</i> o meningococo serogrupo B
MenB-fHbp	Vacuna frente a meningococo de serogrupo B de proteína fHbp
MenC	<i>Neisseria meningitidis</i> o meningococo serogrupo C
MenW	<i>Neisseria meningitidis</i> o meningococo serogrupo W
MenY	<i>Neisseria meningitidis</i> o meningococo serogrupo Y
MLEE	<i>Multilocus enzyme electrophoresis</i>
MLST	Perfil de <i>Multilocus sequence typing</i>
NadA	Proteína de adhesión A
NHBA	Antígeno de unión a la heparina
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada
RCUI	Razón Coste-Utilidad Incremental
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RV	Región variable
ST	Secuencia tipo o <i>Sequence Type</i>
Td	Vacuna frente a tétanos y difteria
UE	Unión Europea
UE/EEE	Unión Europea/ Espacio Económico Europeo
VME	Vesículas de membrana externa
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPI	Vacuna de poliovirus inactivada

Resumen ejecutivo

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es un problema de salud pública, debido a la gravedad de la enfermedad, la alta mortalidad y las importantes secuelas que ocasiona la enfermedad. En España, se introdujo la vacunación sistemática frente a meningococo C en el año 2000, que actualmente se administra a los 4 meses, 12 meses y 12 años de edad. Teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos que se están produciendo en la EMI y la disponibilidad de otras vacunas frente a meningococo, se revisa en detalle la epidemiología de la enfermedad, el programa de vacunación vigente, la evidencia científica sobre las vacunas y las estrategias utilizadas en países de nuestro entorno. La finalidad es establecer recomendaciones sobre la mejor utilización de las vacunas disponibles para el control de la EMI en España. Para establecer las recomendaciones de vacunación frente a EMI se ha partido de las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones acordadas por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) y la situación epidemiológica actual. Además, se han realizado revisiones no sistemáticas de la literatura, de las recomendaciones de la OMS, de los documentos técnicos del ECDC y de las revisiones realizadas por otros Comités Técnicos Asesores de Vacunación y las recomendaciones vigentes en países de nuestro entorno.

La causa más frecuente de EMI es el serogrupo B. En las cuatro últimas temporadas epidemiológicas se observa un aumento de la tasa de incidencia de EMI debida a un aumento de casos por los serogrupos W e Y y un ligero aumento de los casos por serogrupo C. Este aumento se observa principalmente en adultos.

Tras una revisión detallada del programa actual de vacunación frente a serogrupo C, de las vacunas tetravalentes frente a serogrupos ACWY y frente a serogrupo B, se propone la inclusión de la vacunación frente a serogrupos ACWY a los 12 años en sustitución de la vacunación frente a serogrupo C y la realización de una vacunación de rescate en adolescentes nacidos entre 2001 y 2006, de forma coordinada y simultánea en todas las CCAA. En este momento, no se considera la vacunación frente a los serogrupos ACWY en la infancia, aunque deberá valorarse ante un aumento de casos por los serogrupos W o Y en esta población. No se considera la vacunación sistemática frente a serogrupo B en este momento.

Estas recomendaciones actualizan las anteriormente realizadas sobre la prevención de EMI.

Executive summary

The invasive meningococcal disease (IMD) is a recognized problema of public health due to the seriousness and its high mortality and severe sequelae of the disease. Systematic immunization against serogroup C was introduced in Spain in year 2000. This vaccine is currently administered in a scheme of 3 doses at 4 months, 12 months and 12 years of age.

Due to the epidemiological change of the IMD and the availability of other meningococcal vaccines, the disease epidemiology, the current immunization programme and the scientific evidence of both vaccines and strategies used in similar countries were assessed. The aim was to establish recommendations on the best use of the available vaccines to control the IMD in Spain. For that purpose the starting point were the agreed recommendations on the Public Health Commission of the Interterritorial Council of the National Health System (ICNHS) and the current epidemiological situation. Moreover non-systematic reviews of the literature were conducted and WHO recommendations, technical documents from ECDC, other reviews conducted by other National Immunization Technical Advisory Groups, and recommendations issued in similar countries were taken into consideration.

The main cause of IMD in Spain is serogroup B. A rise in the incidence rate of IMD has been observed in the last four epidemiologic seasons due to an increase of cases by serogroups W and Y and a light increase of cases by serogroup C. This increase is mainly observed in adults.

The introduction of vaccines against serogroups ACWY at 12 years of age instead of the current dose of vaccine against serogroup C is recommended after a detailed review of the current immunization program against serogroup C, the tetravalent ACWY and B vaccines. A catch-up of adolescents born between 2001 and 2006 should also be conducted in a coordinated and simultaneous manner in all the Autonomous Regions and Cities. Immunization of infants against serogroups ACWY has not been considered at this moment but it should be reconsidered whether an increase of serogroups W and/or Y in this population group appears. Systematic immunization against serogroup B is not recommended at this time.

These recommendations update the previous ones related with IMD prevention.

1. Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad bacteriana aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo que supone un problema de salud pública, debido a que se presenta fundamentalmente en población infantil y causa importantes secuelas y alta letalidad.

A medida que han ido surgiendo vacunas efectivas para prevenir la EMI se han ido evaluando para su posible incorporación a los calendarios de vacunación sistemática. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) acordó la incorporación de la vacuna conjugada frente a la EMI por serogrupo C (vacunas MenC) en el año 2000 y la utilización de las vacunas frente a la EMI por serogrupo B (vacunas MenB) en grupos de riesgo en el año 2014.

En el seno del CISNS y a propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en adelante Ponencia de Vacunas, se ha revisado el programa de vacunación frente a EMI en varias ocasiones^{1,2,3,4}, siendo la última revisión en enero del 2015⁵. Además, recientemente se han actualizado las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo y se han añadido algunas recomendaciones de utilización de vacunas MenB y de serogrupos ACWY (MenACWY)⁶.

En los últimos años se están observando cambios en la epidemiología de la EMI en España y en otros países de la Unión Europea (UE). Estos cambios se refieren a un ligero aumento de la EMI causada por serogrupo C (MenC), así como un aumento de casos de los serogrupos W (MenW) e Y (MenY).

El objetivo de esta evaluación es revisar el programa de vacunación frente a EMI por MenC y proponer recomendaciones para el control de la EMI en España. Para ello, se ha realizado una actualización de las características epidemiológicas de la EMI en España, así como las vacunas disponibles y la evidencia científica disponible sobre las vacunas y las estrategias de vacunación utilizadas en países de nuestro entorno, siguiendo el procedimiento establecido⁷.

2. Carga de enfermedad

2.1. Enfermedad, agente causal y caracterización microbiológica

La EMI es una enfermedad bacteriana aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo. Los síndromes clínicos que la caracterizan son meningitis, bacteriemia y sepsis⁸. Otras presentaciones menos frecuentes son neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. El inicio de la clínica más común es la aparición repentina de fiebre, náuseas y vómitos, cefalea intensa, alteración del estado mental, rigidez de nuca y fotofobia. A veces, la presentación de EMI puede ser inespecífica (fiebre, mialgias, vómitos y otros síntomas gastrointestinales) y evolucionar rápidamente a shock séptico⁹, sobre todo en la población infantil¹⁰ o en la producida por algunos serogrupos. Recientemente se ha descrito un aumento de la presentación con sintomatología gastrointestinal¹¹ sobre todo por MenW¹². La letalidad por EMI es del 8-15%, generalmente en las primeras 24 a 48 horas tras la aparición de los síntomas. Un 10-15% de los que sobreviven sufren secuelas a largo plazo¹³ incluyendo déficit neurológico, sordera y amputaciones^{14,15}.

La enfermedad se transmite de forma directa de persona a persona a través de las secreciones respiratorias. La propagación de la enfermedad se ve facilitada por el contacto estrecho y prolongado con un caso o una persona portadora (besar, estornudar, toser, dormitorios colectivos, compartir cubiertos y vajillas). El periodo de incubación medio es de 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 10 días. El periodo de transmisibilidad persiste mientras el microorganismo permanezca en la nasofaringe de las personas portadoras, pudiendo prolongarse durante semanas o incluso meses, así como estar presente en la vía superior de manera intermitente¹³.

El único reservorio conocido de *N. meningitidis* es el ser humano; no hay reservorios animales. La infección meningocócica puede limitarse a la nasofaringe sin producir síntomas, como estado de portador (10% de media en población general), o progresar a enfermedad invasiva y producir un cuadro de púrpura fulminante con postración súbita y shock. Clásicamente, el riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo (menos de 1% de las personas colonizadas) y disminuye al aumentar la edad¹³, aunque varía según la incidencia de los serogrupos de meningococo circulantes, ya que los serogrupos W e Y suelen afectar a edades más tardías.

N. meningitidis presenta una cápsula externa de polisacárido que constituye uno de sus principales factores de virulencia, ya que protege a la bacteria de la fagocitosis y la lisis mediada por complemento. Este polisacárido capsular, en función de su composición bioquímica, se utiliza para clasificar las cepas de

N. meningitidis en serogrupos. Aunque en la actualidad hay 12 serogrupos descritos, la gran mayoría de los casos de EMI, el 95% a nivel mundial, son producidos solo por 6 de estos serogrupos (A, B, C, W, X e Y). Además del serogrupo, *N. meningitidis* presenta otra serie de antígenos específicos que constituyen la base de los marcadores epidemiológicos empleados para su tipificación. Tradicionalmente, los más utilizados han sido el mencionado polisacárido capsular y las proteínas de membrana externa de Clase 2/3 (PorB2/3) y de Clase 1 (PorA) que constituyen la base del serotipado y serosubtipado, respectivamente. Sin embargo, la aplicación de técnicas moleculares en la caracterización es cada vez mayor, permitiendo además el tipado a partir de muestras clínicas independientemente del resultado del cultivo. De esta manera, el esquema de tipado tradicional que venía dado como [serogrupo]:[serotipo]:[serosubtipo] (por ejemplo, una cepa tipada como B:2a:P1.5 haría referencia a una cepa de serogrupo B, serotipo 2a y serosubtipo P1.5) ha sido sustituido por un nuevo esquema que incluiría [serogrupo]:[PorA tipo]:[FetA tipo]:[Secuencia tipo] (complejo clonal)¹⁶. Con esta nueva nomenclatura diríamos, por ejemplo, que una cepa es B:P1.5,2:F1-5:ST-11 (cc11), donde P1.5,2 haría referencia a las regiones variables (RVs) del gen porA (RV1:5 y RV2:2), F1-5 indicaría el tipo de RV del gen fetA (gen que codifica para una proteína de membrana externa regulada por hierro denominada FetA), ST-11 sería la secuencia tipo o *Sequence Type* (ST) obtenido tras el análisis del perfil de *multilocus sequence typing* (MLST), y cc11 el complejo clonal (CC) al cual pertenece el ST, en este caso el ST-11cc.

El perfil de MLST supone un buen método de tipado para aquellos organismos, como *N. meningitidis*, que presentan altos niveles de intercambio genético horizontal. Este perfil incluye fragmentos internos de 7 genes *housekeeping* que, al no estar sometidos a presión selectiva, presentan niveles adecuados de diversidad genética permitiendo detectar variaciones neutras, lo que hace que sea un buen marcador molecular de aplicación en análisis de epidemiología global o a largo plazo. El MLST se ha utilizado para estudiar la estructura poblacional de *N. meningitidis* clasificando las cepas en CCs. La mayoría de aislados invasivos pertenecen a un número limitado de CCs que se corresponden con las líneas hiperinvasivas identificadas inicialmente mediante *multilocus enzyme electrophoresis* (MLEE). Las cepas hiperinvasivas son aquellas que causan una alta tasa de morbilidad y se asocian con frecuencia con brotes y/o epidemias.

El CC ST-11 (cc11), también conocido como ET-37 y línea 11, engloba meningococos hiperinvasivos. Dentro de este CC podemos encontrar cepas de los serogrupos C o W, y, aunque en menor frecuencia, también de B o Y. Más allá del serogrupo, el resto de marcadores de tipado utilizados hasta ahora no han resultado útiles para estudiar la diversidad y emergencia de este CC. La gran mayoría de las cepas de W y C pertenecientes al cc11 presentan el mismo PorA tipo (VR1:5, VR2:2) y pertenecen al ST-11. En este sentido, la aplicación de la secuenciación del genoma completo ha revelado la diversidad genética de este CC y la existencia de diferentes líneas evolutivas dentro del mismo, haciendo necesario este tipado genómico de alta resolución para detectar y monitorizar la diseminación de estas cepas hiperinvasivas. Esto, sumado al hecho de que en los últimos años ha cobrado importancia también la caracterización de otros antígenos meningocócicos (fHbp, NHBA, NadA) debido a su inclusión en la formulación de las nuevas vacunas frente a *N. meningitidis* de serogrupo B, está llevando a la utilización de la secuenciación del genoma completo en la vigilancia epidemiológica¹⁷.

2.2. Incidencia de la EMI

La enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria en España (Real Decreto 2210/1995 y Orden SS1/445/2015). Los casos que cumplen los criterios de declaración de acuerdo al protocolo de vigilancia se notifican a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La identificación microbiológica se realiza en los laboratorios de microbiología clínica de los hospitales y se confirma y completa con la realización del fenotipado y genotipado en el Laboratorio Nacional de Referencia (Centro Nacional de Microbiología -CNM- del Instituto de Salud Carlos III).

La información epidemiológica de los casos notificados a la RENAVE se analiza por temporadas epidemiológicas (desde la semana 41 de un año hasta la semana 40 del siguiente). De esta forma, el análisis de la EMI tiene en cuenta que su incidencia tiene una presentación estacional, con un aumento progresivo al inicio del invierno (noviembre y diciembre) para alcanzar un máximo en los meses enero y febrero del año siguiente.

Se presenta a continuación el análisis de los casos notificados a la RENAVE para la temporada 2017-2018, incluyendo información de temporadas previas (2009-2010 a 2016-2017). La información analizada se refiere a la presentación de la enfermedad global y para los serogrupos más relevantes de acuerdo a las variables demográficas (edad, género), distribución geográfica de los casos según la comunidad

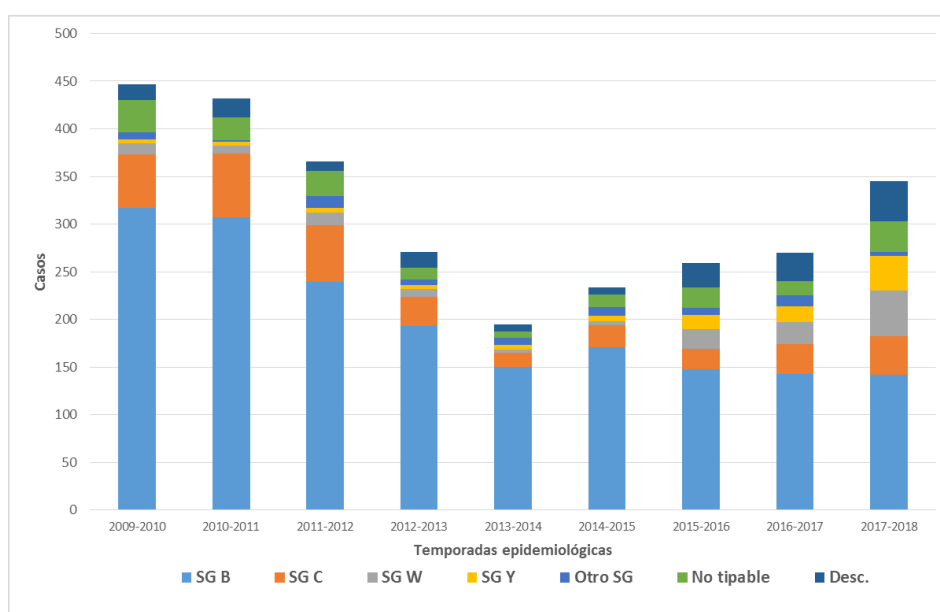
autónoma (CA) de residencia, evolución de la enfermedad y otras variables relevantes (estado de vacunación para los casos debidos al serogrupo C). Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizaron como denominadores las poblaciones estimadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) a mediados de año. Se calcularon las tasas de incidencia específicas por edad, serogrupo y distribución geográfica para la temporada estudiada y las anteriores, por 100.000 habitantes. Se calculó la letalidad de la enfermedad por edad y serogrupo.

La incidencia de la EMI en España presentó una tendencia decreciente desde la temporada 1999-2000 hasta la temporada 2013-2014 y un ligero aumento desde entonces hasta 2017-2018. En los últimos 18 años se ha producido un descenso global del 90,6% en la tasa de casos confirmados, desde una tasa de 4,04 y 1.625 casos confirmados notificados en 1999-2000 a una tasa de 0,74 y 346 casos confirmados en la temporada 2017-2018.

Desde la temporada 2013-2014 se observa un leve incremento en el número de casos y tasas notificados con respecto a las temporadas anteriores (figura 1). En la temporada 2017-2018 se notificaron un total de 372 casos, de los que se confirmaron 346 (93%). La tasa de incidencia para los casos confirmados fue de 0,74 por 100.000 habitantes, habiéndose incrementado en un 27,6% con respecto a la registrada en la temporada previa y en un 76,2% con respecto a la temporada 2013-2014 (tabla 1). Aunque la incidencia actual sigue siendo baja, desde la temporada 2013-2014 se interrumpió la tendencia descendente.

El serogrupo B (MenB) produjo las tasas de incidencia más elevadas, en la temporada 2017-2018 se notificaron 142 casos (41% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 0,30 casos por 100.000 habitantes. En segundo lugar, se situó la incidencia por serogrupo W con 48 casos (13,9%) y tasa de 0,10. Le siguieron la incidencia por serogrupo C con 40 casos (11,6%) y una tasa de incidencia de 0,09, la incidencia por serogrupo Y con 37 casos (10,7%) y tasa de 0,08 y 4 casos declarados como otros serogrupos. Finalmente, en 32 casos se aislaron cepas no tipables (tasa de 0,07) y hubo 42 casos confirmados en los que el serogrupo no se identificó. El número de casos sospechosos y probables, sin confirmación microbiológica, fue de 26. En la tabla 1 y figura 1 se aprecia la evolución de los casos y las tasas de los distintos serogrupos que causaron enfermedad desde la temporada 2009-2010 a 2017-2018. En la temporada 2013-2014 se produjo un cambio de tendencia en las tasas de incidencia, incrementándose a partir de esta temporada, especialmente a expensas de los casos debidos a los MenW, MenC, MenY, no tipables, y para los casos confirmados en los que no se informó o se desconocía el serogrupo que causó la enfermedad.

Figura 1. Enfermedad meningocócica. Tendencia temporal de los casos declarados según el serogrupo. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 1. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas según el resultado microbiológico y la temporada. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018.

Resultado microbiológico	2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013		2013-2014		2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Sg A	4	0,01	2	0,004	2	0,004	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,002	1	0,002
Sg B	317	0,69	307	0,67	239	0,52	193	0,42	150	0,32	171	0,37	148	0,32	143	0,31	142	0,30
Sg C	56	0,12	67	0,15	60	0,13	31	0,07	15	0,03	23	0,05	21	0,05	31	0,07	40	0,09
Sg W	12	0,03	8	0,02	13	0,03	8	0,02	3	0,01	4	0,01	21	0,05	23	0,05	48	0,10
Sg Y	4	0,01	4	0,01	5	0,01	4	0,01	5	0,01	6	0,01	15	0,03	17	0,04	37	0,08
No tipable	34	0,07	24	0,05	27	0,06	12	0,03	6	0,01	13	0,03	22	0,05	15	0,03	32	0,07
Otros serogrupos	3	0,01	0	0,00	10	0,02	6	0,01	8	0,02	9	0,02	8	0,02	10	0,02	4	0,01
SG desconocido	17	0,04	20	0,04	10	0,02	17	0,04	8	0,02	8	0,02	25	0,05	30	0,06	42	0,09
Total confirmados	447	0,97	432	0,94	366	0,79	271	0,59	195	0,42	234	0,50	260	0,56	270	0,58	346	0,74
Total probables	-	-	-	-	1	0,002	-	-	13	0,03	9	0,02	7	0,02	3	0,01	2	0,00
Total sospechosos	120	0,26	108	0,23	105	0,23	76	0,16	40	0,09	58	0,12	41	0,09	45	0,10	24	0,05
TOTAL	567	1,23	540	1,17	472	1,02	347	0,75	248	0,53	301	0,65	308	0,66	318	0,68	372	0,80

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

2.3. Distribución geográfica, por sexo y grupos de edad

Distribución geográfica

En la tabla 2 se recoge la distribución de los casos y tasas de incidencia de enfermedad meningocócica por 100.000 habitantes por comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla (CCAA) para los serogrupos más relevantes (B, C, W e Y) en la temporada 2017-2018.

Las CCAA que presentaron las tasas de incidencia por MenB más elevadas fueron: Ceuta (1 caso y tasa 1,18), Baleares (9 casos y tasa 0,78), Asturias (7 casos y tasa 0,68), Cataluña (31 casos y tasa 0,41) y Aragón (5 casos y tasa 0,38). Cantabria, Extremadura, La Rioja y Melilla no notificaron casos por este serogrupo. La tendencia de las tasas por serogrupo B fue decreciente o estable para todas las CCAA en el periodo 2013-2014 a 2017-2018.

Las CCAA que presentaron una tasa de incidencia por MenC más elevada fueron: País Vasco (5 casos y tasa 0,23), Extremadura (2 casos y tasa 0,19), Cantabria (1 caso y tasa 0,17) y Castilla y León (4 casos y tasa 0,17). Debido a la baja incidencia de esta enfermedad y al bajo número de casos declarado, es difícil valorar la evolución de la incidencia en las CCAA. Sin embargo, se aprecia un incremento en el número de casos notificado por Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla y León y País Vasco al comparar con años anteriores. No notificaron casos de enfermedad por este serogrupo: Asturias, Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla en 2017-2018.

Las CCAA que presentaron una tasa de incidencia por serogrupo W más elevada fueron: La Rioja (2 casos y tasa 0,64), Murcia (4 casos y tasa 0,27), País Vasco (4 casos y tasa 0,18) y C. Valenciana (9 casos y tasa 0,18). No notificaron casos por este serogrupo: Asturias, Extremadura, Ceuta y Melilla. El número de CCAA que notificaron casos debidos al serogrupo W pasó de dos CCAA en 2013-2014 a quince CCAA en 2017-2018.

Tabla 2. Distribución geográfica de los casos y las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica para los serogrupos B, C, W e Y en la temporada 2017-2018 por CCAA.

CCAA	Serogrupo B		Serogrupo C		Serogrupo W		Serogrupo Y	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	26	0,31	7	0,08	5	0,06	12	0,14
Aragón	5	0,38	2	0,15	2	0,15	0	0,00
Asturias	7	0,68	0	0,00	0	0,00	2	0,19
Baleares	9	0,78	1	0,09	1	0,09	0	0,00
Canarias	5	0,23	3	0,14	1	0,05	0	0,00
Cantabria	0	0,00	1	0,17	1	0,17	1	0,17
C. La Mancha	6	0,29	1	0,05	2	0,10	6	0,29
Castilla y León	7	0,29	4	0,17	2	0,08	3	0,12
Cataluña	31	0,42	5	0,07	8	0,11	3	0,04
C. Valenciana	10	0,20	3	0,06	9	0,18	0	0,00
Extremadura	0	0,00	2	0,19	0	0,00	0	0,00
Galicia	9	0,33	2	0,07	2	0,07	1	0,04
Madrid	15	0,23	3	0,05	4	0,06	8	0,12
Murcia	2	0,14	1	0,07	4	0,27	0	0,00
Navarra	2	0,31	0	0,00	1	0,16	1	0,16
País Vasco	7	0,32	5	0,23	4	0,18	0	0,00
Rioja La	0	0,00	0	0,00	2	0,64	0	0,00
Ceuta	1	1,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TOTAL	142	0,30	40	0,09	48	0,10	37	0,08

Nota: se ha resaltado en azul la incidencia de las CCAA con tasas más elevadas (en el tercer cuartil) para cada serogrupo.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En cuanto al serogrupo Y, las CCAA que presentaron las tasas de incidencia más elevadas fueron: Castilla-La Mancha (6 casos y tasa 0,29), Asturias (2 casos y tasa 0,19), Cantabria (1 caso y tasa 0,17) y Navarra (1 caso y tasa 0,16). Cuatro CCAA notificaron casos por serogrupo Y en 2013-2014 y nueve CCAA en 2017-2018.

Distribución por edad

En la temporada 2017-2018, la presentación de la enfermedad para los distintos grupos de edad fue diferente según el serogrupo causante. La mayor tasa de incidencia correspondió al serogrupo B y por edad, a los menores de 5 años (8,65 por 100.000 en los menores de 1 año de edad y 3,19 por 100.000 para los de 1 a 4 años) (tabla 3).

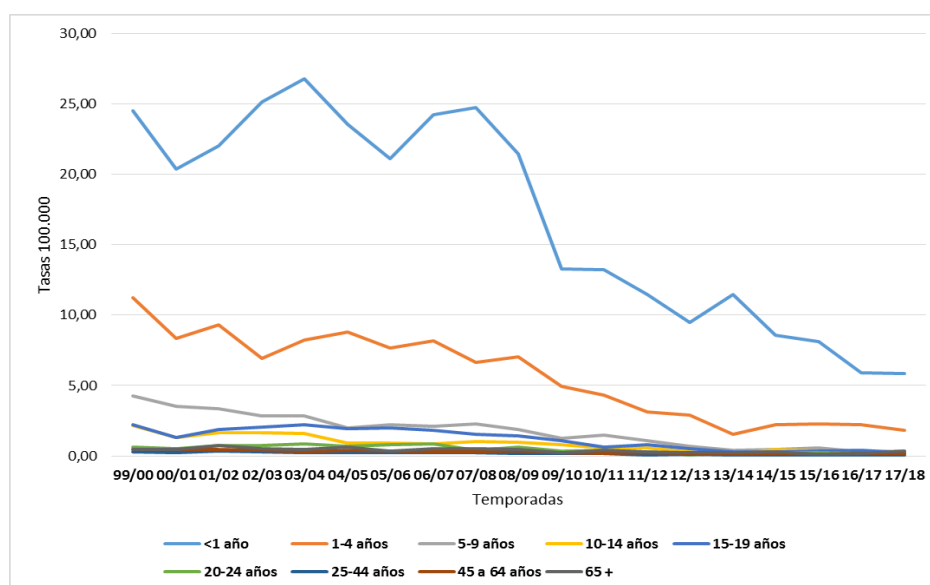
Tabla 3. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para los distintos serogrupos en la temporada 2017-2018. Se han resaltado las tasas más elevadas para cada serogrupo y grupo de edad.

Grupos edad	SG B		SG C		SG W		SG Y		Otros SG		SG no tipable		SG desconocido		Total	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	23	5,85		0,00	1	0,25	1	0,25		0,00	2	0,51	7	1,78	34	8,65
1-4 años	31	1,80	3	0,17	2	0,12	2	0,12	1	0,06	8	0,46	9	0,52	55	3,19
5-9 años	8	0,33	1	0,04	1	0,04	2	0,08		0,00	2	0,08	2	0,08	16	0,66
10-14 años	4	0,17		0,00	2	0,08	1	0,04	1	0,04		0,00	1	0,04	9	0,37
15-19 años	5	0,22	2	0,09	5	0,22	5	0,22		0,00	2	0,09	1	0,04	20	0,89
20-24 años	7	0,31	4	0,18	2	0,09		0,00		0,00	1	0,04	1	0,04	15	0,66
25-44 años	11	0,08	9	0,07	3	0,02	3	0,02		0,00	5	0,04	3	0,02	34	0,26
45 a 64 años	22	0,17	14	0,11	12	0,09	4	0,03		0,00	3	0,02	4	0,03	59	0,45
65 + años	31	0,35	7	0,08	20	0,22	19	0,21	3	0,03	9	0,10	15	0,17	104	1,17
Total	142	0,30	40	0,09	48	0,10	37	0,08	5	0,01	32	0,07	43	0,09	346	0,74

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

La incidencia de la EMI causada por el serogrupo B disminuyó para todos los grupos de edad excepto los de 65 años o mayores. En la figura 2 se aprecia el importante descenso de las tasas especialmente para los menores de 1 año de edad (tasa de 24,99 por 100.000 en 1999-2000 y 5,85 en 2017-2018).

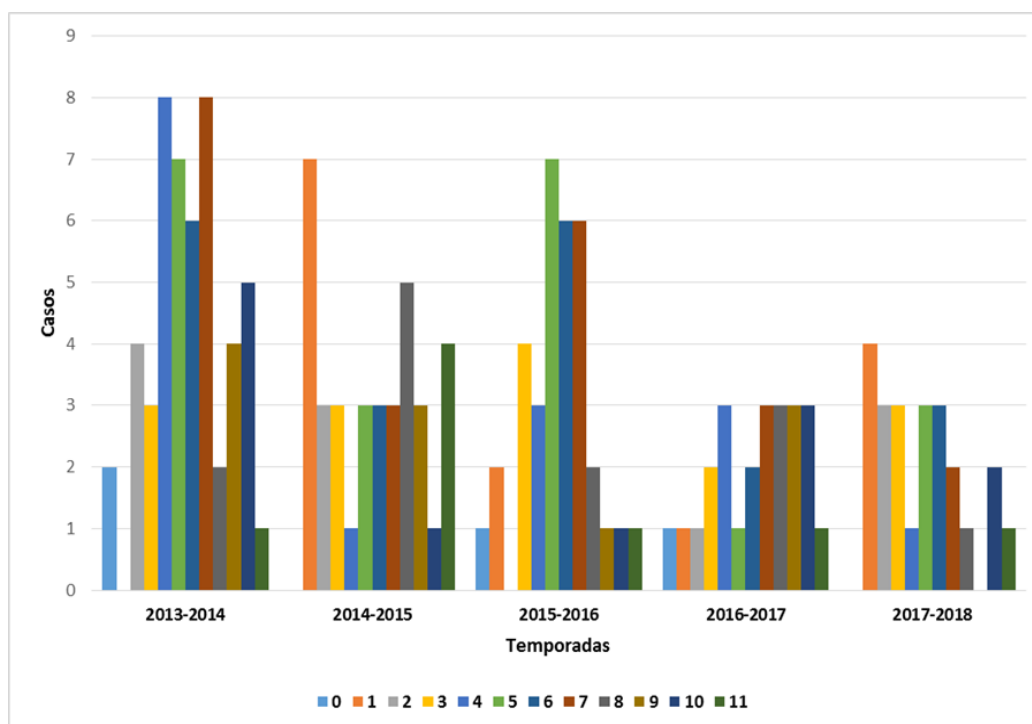
Figura 2. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Distribución temporal de las tasas por grupo de edad. Temporadas 1999-2000 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

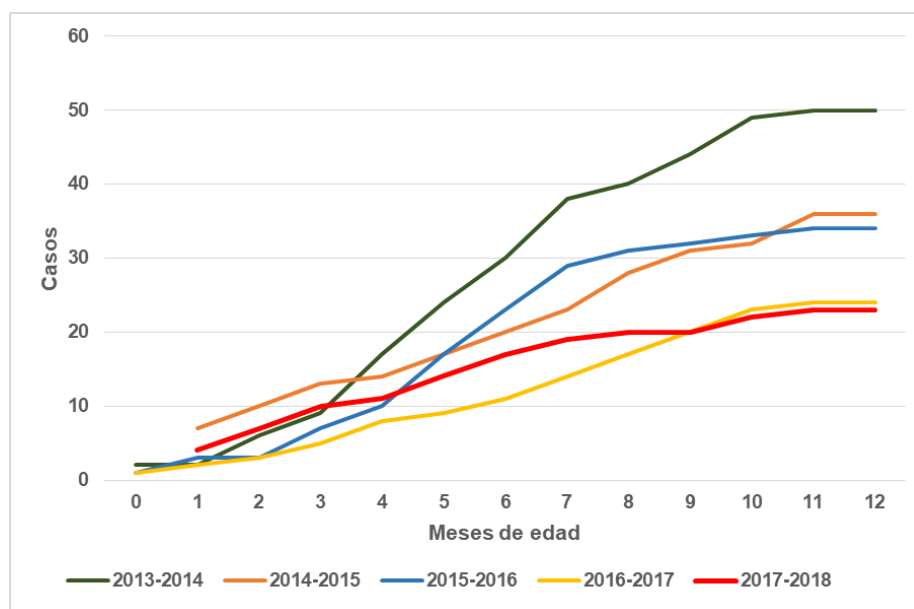
Para poder apreciar el descenso de las dos últimas temporadas, en la figura 3 se representan los casos según la edad en meses al inicio de la enfermedad y en la figura 4 la distribución de casos acumulados para las cinco últimas temporadas. En ambas figuras se observa el descenso de los casos en menores de 1 año de edad en las dos últimas temporadas. Las cifras son bajas y ligeras variaciones en el número de casos declarados son difíciles de interpretar porque además se producen en un contexto de descenso de la incidencia de la enfermedad debida a este serogrupo.

Figura 3. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Casos menores de 1 año según el mes de edad al inicio de síntomas. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Figura 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Distribución temporal de casos acumulados en los menores de 12 meses de edad según el mes de edad al inicio de síntomas. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Para valorar el descenso del número de casos se calculó el porcentaje de cambio de los casos notificados en las cuatro últimas temporadas con respecto a la temporada 2013-2014 (temporada anterior a la comercialización de la vacuna 4CMenB). Tanto para los grupos de edad de 0 a 5 meses como para los de

6 a 11 meses, el mayor descenso se apreció en las dos últimas temporadas (-62,5% y -41,7% en menores de 0 a 5 meses y -42,3% y -65,4% en los de 6 a 11 meses de edad) (tabla 4).

Tabla 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Casos en menores de 1 año según el mes de edad al inicio de síntomas. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018 y porcentaje de cambio con respecto a 2013-2014.

Edad en meses	2013-2014 Casos	2014-2015 Casos	2015-2016 Casos	2016-2017 Casos	2017-2018 Casos	% cambio 2014-15 con 2013-14	% cambio 2015-16 con 2013-14	% cambio 2016-17 con 2013-14	% cambio 2017-18 con 2013-14
0-5 meses	24	17	17	9	14	-29,2	-29,2	-62,5	-41,7
6-11 meses	26	19	17	15	9	-26,9	-34,6	-42,3	-65,4

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

En la tabla 5 se recogen los casos y tasas de incidencia por grupo de edad para el serogrupo B y para las cinco últimas temporadas. Se aprecia el incremento de la incidencia en los grupos de mayor edad, especialmente en personas de 65 y más años de edad.

Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para el serogrupo B. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.

Edad	2013-2014		2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	50	11,44	36	8,56	34	8,13	24	5,88	23	5,85
1-4 años	30	1,55	41	2,20	41	2,27	39	2,22	31	1,80
5-9 años	10	0,41	12	0,48	14	0,56	7	0,28	8	0,33
10-14 años	3	0,13	10	0,44	8	0,34	8	0,34	4	0,17
15-19 años	6	0,28	6	0,28	8	0,37	9	0,41	5	0,22
20-24 años	6	0,25	6	0,26	6	0,26	4	0,18	7	0,31
25-44 años	12	0,08	11	0,08	8	0,06	12	0,09	11	0,08
45 a 64 años	15	0,12	23	0,18	14	0,11	24	0,19	22	0,17
65 +	18	0,22	26	0,31	13	0,15	16	0,18	31	0,35
Desconocida					2					
Total	150	0,32	171	0,37	148	0,32	143	0,31	142	0,30

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

La incidencia de EMI por serogrupo C aumentó en las dos últimas temporadas después de un periodo de descenso mantenido (figura 1). El incremento afectó a los casos con edades de 1 a 4 años y especialmente al grupo de edad con 45 y más años (tabla 6). La incidencia para el grupo de 20 a 24 años también sufrió un incremento con respecto a las temporadas anteriores.

En las tres últimas temporadas se produjeron 14 casos en personas que pertenecían a cohortes que debieron de recibir la vacuna. Seis de estos casos no estaban vacunados, dos casos tenían 2 meses, un caso 9 años, dos casos 18 años y un caso 19 años. Los otros ocho casos se consideraron fallos vacunales y recibieron las dosis correspondientes a su edad y calendario vigente en ese momento en su CA de residencia. Tenían entre 1 y 17 años de edad cuando presentaron la enfermedad y habían transcurrido desde que recibieron la última dosis de vacuna 6 meses, 2 años, 3 años (dos casos), 6 años, 9 años, 16 y 17 años.

Tabla 6. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.

Edad	2013-2014		2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	1	0,23		0,00	1	0,24	1	0,24	0	0,00
1-4 años	0	0,00	2	0,11	0	0,00	1	0,06	3	0,17
5-9 años	1	0,04	2	0,08	0	0,00	2	0,08	1	0,04
10-14 años	0	0,00	2	0,09	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15-19 años	2	0,09	1	0,05	3	0,14	1	0,05	2	0,09
20-24 años	1	0,04	1	0,04	1	0,04	1	0,04	4	0,18
25-44 años	5	0,03	6	0,04	5	0,04	10	0,08	9	0,07
45 a 64 años	4	0,03	6	0,05	6	0,05	4	0,03	14	0,11
65 +	1	0,01	3	0,04	5	0,06	11	0,13	7	0,08
Total	15	0,03	23	0,05	21	0,05	31	0,07	40	0,09

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Los casos por serogrupo W aparecen en todos los grupos de edad desde que en la temporada 2015-2016 se inició el aumento de la incidencia. Las tasas más elevadas se produjeron en los menores de 1 año de edad (1 caso), en los mayores de 65 años (20 casos) y en los adolescentes de 15 a 19 años (5 casos) (tabla 7).

Tabla 7. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para el serogrupo W. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.

Edad	2013-2014		2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	1	0,23	1	0,24	3	0,72	2	0,49	1	0,25
1-4 años	0	0,00	0	0,00	2	0,11	2	0,11	2	0,12
5-9 años	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,04
10-14 años	1	0,04	0	0,00	0	0,00	1	0,04	2	0,08
15-19 años	1	0,05	0	0,00	3	0,14	2	0,09	5	0,22
20-24 años	0	0,00	0	0,00	2	0,09	0	0,00	2	0,09
25-44 años	0	0,00	0	0,00	3	0,02	2	0,02	3	0,02
45 a 64 años	0	0,00	2	0,02	1	0,01	3	0,02	12	0,09
65 +	0	0,00	1	0,01	7	0,08	11	0,13	20	0,22
Total	3	0,01	4	0,01	21	0,05	23	0,05	48	0,10

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Con respecto a los casos debidos al serogrupo Y también se observó un incremento en las tres últimas temporadas. Los casos se observaron en todos los grupos de edad, excepto en el de 20 a 24 años, con las tasas más altas en las edades extremas, menores de 5 años (3 casos) y 65 y más años de edad (19 casos) y en el grupo de 15 a 19 años (5 casos) (tabla 8).

Tabla 8. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para el serogrupo Y. Temporadas 2013-2014 a 2017-2018.

Edad	2013-2014		2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	1	0,23	1	0,24	2	0,48	0	0,00	1	0,25
1-4 años	1	0,05	0	0,00	0	0,00	2	0,11	2	0,12
5-9 años	0	0,00	1	0,04	0	0,00	0	0,00	2	0,08
10-14 años	0	0,00	0	0,00	2	0,09	2	0,08	1	0,04
15-19 años		0,00	0	0,00	1	0,05	4	0,18	5	0,22
20-24 años	1	0,04	1	0,04	2	0,09	1	0,04	0	0,00
25-44 años	1	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,02
45 a 64 años	0	0,00	0	0,00	2	0,02	3	0,02	4	0,03
65 +	1	0,01	3	0,04	6	0,07	5	0,06	19	0,21
Total	5	0,01	6	0,01	15	0,03	17	0,04	37	0,08

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

2.4. Presentación clínica

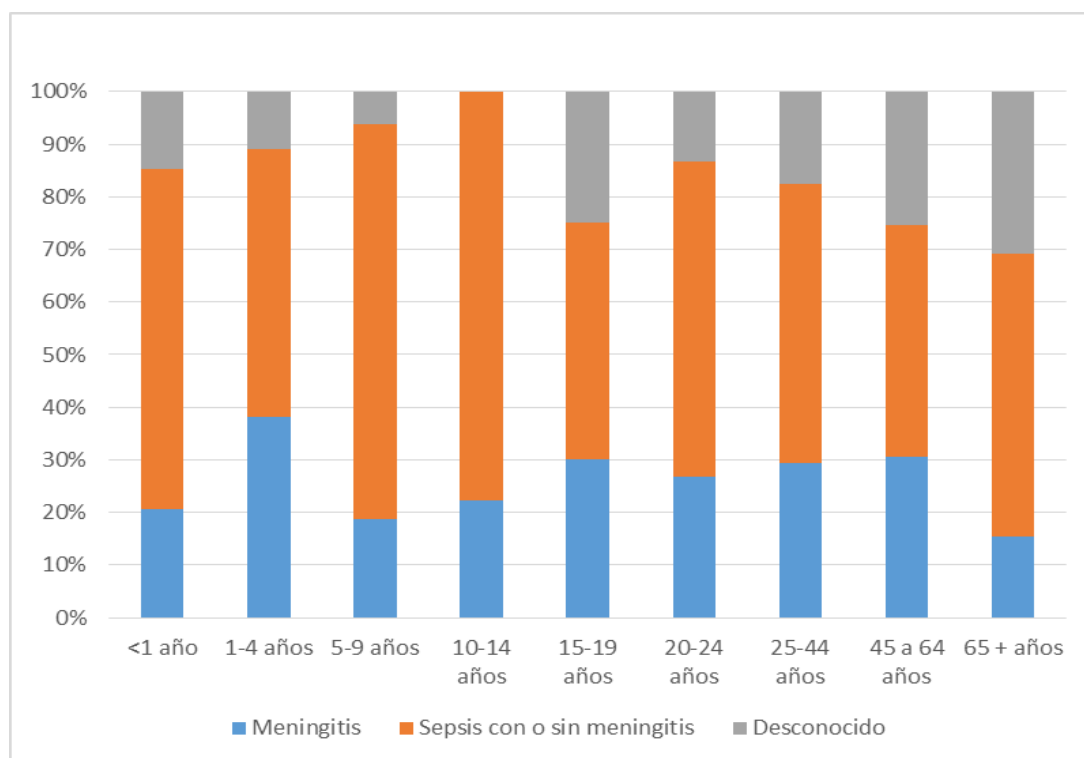
La información sobre la presentación clínica de la enfermedad en la temporada 2017-2018 se facilitó en el 79% de los casos (274/346). El 54% presentó un cuadro de sepsis o sepsis con meningitis y el 25% solo meningitis. Entre los casos de meningitis, el 32,2% de los casos (28 casos) tenían menos de 5 años de edad, pero también presentaron este cuadro un importante porcentaje de casos con 45 y más años de edad (39,1%, 34 casos). Los pacientes con sepsis, con o sin meningitis, fueron en mayor proporción de 65 y más años de edad (tabla 9). En este grupo de edad hay una menor proporción de casos de meningitis y mayor proporción de casos con clínica desconocida (tabla 10).

Tabla 9. Enfermedad meningocócica. Casos confirmados según la clínica y el grupo de edad. Temporada 2017-2018.

Edad	Meningitis		Sepsis con o sin meningitis		Desconocido		Total
		%		%		%	
<1 año	7	8,0	22	11,8	5	6,9	34
1-4 años	21	24,1	28	15,0	6	8,3	55
5-9 años	3	3,4	12	6,4	1	1,4	16
10-14 años	2	2,3	7	3,7		0,0	9
15-19 años	6	6,9	9	4,8	5	6,9	20
20-24 años	4	4,6	9	4,8	2	2,8	15
25-44 años	10	11,5	18	9,6	6	8,3	34
45 a 64 años	18	20,7	26	13,9	15	20,8	59
65 + años	16	18,4	56	29,9	32	44,4	104
Total	87	100,0	187	100,0	72	100,0	346

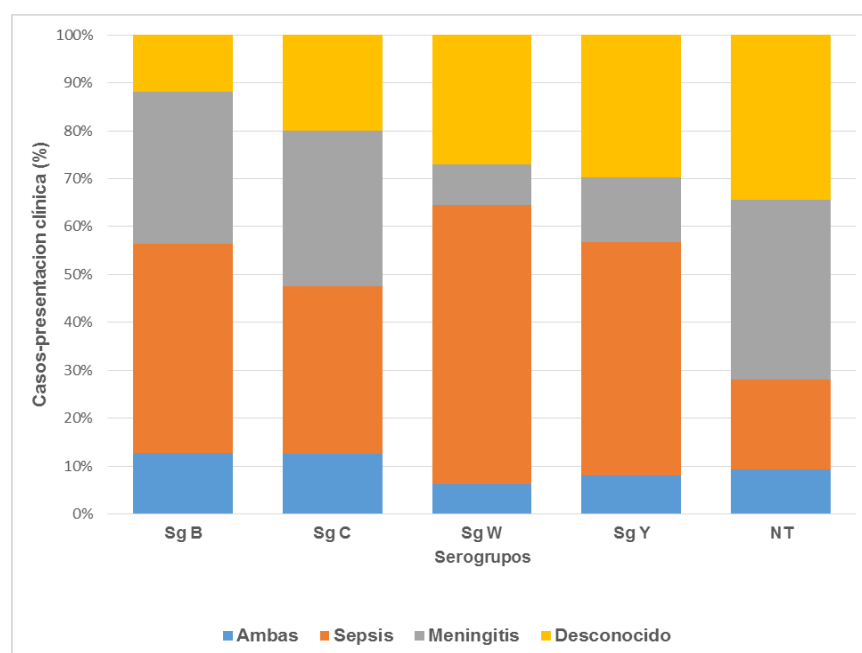
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Figura 5. Enfermedad meningocócica. Distribución porcentual de la presentación clínica de los casos confirmados según el grupo de edad. Temporada 2017-2018.



Los serogrupos W e Y presentaron los mayores porcentajes de casos con presentación clínica de sepsis (58,3% y 48,65% respectivamente), mientras que los casos por cepas no tipables y por serogrupos B y C presentaron un mayor porcentaje de cuadros de meningitis (40,0%, 31,7% y 32,5%, respectivamente) (figura 6).

Figura 6. Enfermedad meningocócica. Presentación clínica según el serogrupo (%). Temporada 2017-2018.

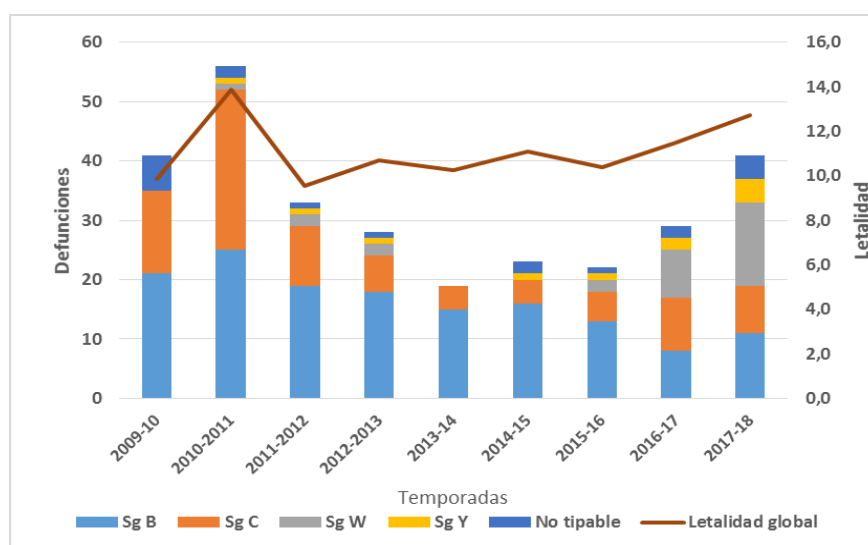


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

2.5. Mortalidad y letalidad

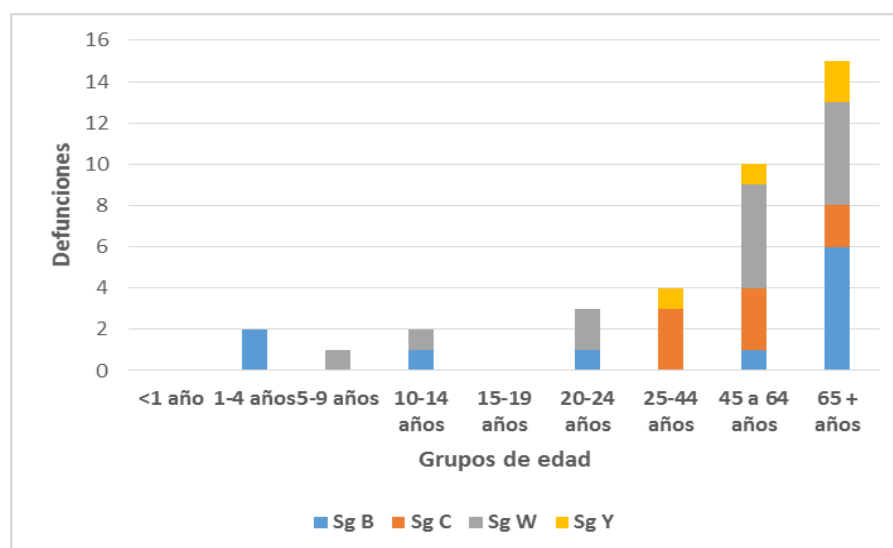
El número de defunciones en las últimas cinco temporadas por EMI fue de 20, 26, 27, 31 y 44 respectivamente. La letalidad global aumentó, especialmente en las dos últimas temporadas (11,5% y 12,7%, respectivamente). En la temporada 2017-2018, la letalidad más elevada correspondió al serogrupo W (14 defunciones, letalidad de 29,2%) y al serogrupo C (8 defunciones, letalidad 20,0%). La letalidad para el serogrupo B fue baja (11 defunciones, letalidad de 7,7%). En la temporada 2017-2018 no se produjo ninguna defunción en menores de 1 año. De las 44 defunciones registradas en la misma temporada, cinco se produjeron en los menores de 20 años de edad, tres por serogrupo B (1, 3 y 10 años de edad) y dos por serogrupo W (9 y 13 años de edad). La letalidad en los menores de 20 años fue de 3,7% y en los casos con 20 y más años fue de 18,6% (figuras 7 y 8).

Figura 7. Enfermedad meningocócica. Letalidad global y número de defunciones para los principales serogrupos en las temporadas 2009-2010 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Figura 8. Enfermedad meningocócica. Número de defunciones por grupo de edad para los principales serogrupos en la temporada 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Aunque se trata de cifras pequeñas, en las últimas temporadas se observa un descenso en el número de defunciones en menores de un año (tabla 10).

Tabla 10. Enfermedad meningocócica invasiva. Número de defunciones en menores de un año según serogrupo. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018.

	2009-10	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-14	2014-15	2015-16	2016-17	2017-18	Total
B	2	2	7	1	4	3	1			20
W								1		1
A		1								1
Desconocido		1					1			2
Total	2	4	7	1	4	3	2	1	0	24

2.6. Consecuencias y utilización del sistema asistencial

Para conocer una aproximación de la carga asistencial que supone la EMI en España se ha realizado un análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) correspondiente al periodo 2006-2015 y del Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) correspondiente al año 2016. El diagnóstico principal en la base CMBD se codifica con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE9-MC) y en la RAE con el CIE10ES.

En el periodo 2006-2016 se produjeron 4.939 ingresos por EMI en España. El número de ingresos disminuyó de 715 en el año 2007 a 204 en el año 2014, con tasa de hospitalización de 1,58 a 0,44, respectivamente. En 2016, se mantuvo el descenso de casos hospitalizados y la tasa de hospitalización (tabla 11). La distribución de los casos por diagnóstico principal también se mantiene estable, siendo las más frecuentes la meningitis meningocócica y la meningococemia (próximas al 50% cada una).

Tabla 11. Enfermedad meningocócica invasiva. Tasa de hospitalización por 100.000 habitantes por año entre 2006 y 2016.

Año	Nº hospitalizaciones con EMI	Población	Tasa hospitalización por 100.000 habitantes
2006	637	44.360.521	1,44
2007	715	45.236.004	1,58
2008	638	45.983.169	1,39
2009	656	46.367.550	1,41
2010	446	46.562.483	0,96
2011	541	46.736.257	1,16
2012	377	46.766.403	0,81
2013	263	46.593.236	0,56
2014	204	46.455.123	0,44
2015	256	46.410.149	0,55
2016	206	46.449.874	0,44

En el análisis de los ingresos se corrobora la información de la RENAVE, observándose también que la mayoría de los casos de EMI ocurren en el grupo de edad de 1-4 años, seguido de los menores de 1 año. El porcentaje de casos en menores de 1 año ha disminuido de un 21,04% en 2006 a un 12,62% en 2016. Entre 15 y 19 años disminuyó entre 2006 y 2015, pero en 2016 ha aumentado hasta 7,28%. Entre 45 y 64 años y 65 años y mayores ha aumentado desde 2006 a 2016 (45-64 años: 7,54% en 2006 y 14,08% en 2016; ≥65 años: 5,49% en 2006 y 13,59% en 2016).

La estancia media hospitalaria global de los casos de EMI entre 2006 y 2015 varía entre 10 y 12 días. Los casos de encefalitis tienen estancias medias más prolongadas (44 días de promedio en 2006) y los casos con carditis y con neuritis tienen las estancias más cortas (carditis: 3 días de promedio; neuritis: 4 días de promedio) (tabla 12). En la tabla 13 se observa la estancia media de los casos con EMI en 2016 según diagnóstico principal (diferente sistema de codificación a partir de 2016).

Tabla 12. Enfermedad meningocócica. Estancia media de los casos de enfermedad meningocócica por diagnóstico principal. España, 2006-2015.

Diagnóstico principal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total general
036.0 Meningitis meningocócica	11,25	11,08	11,59	12,27	10,27	10,17	12,84	13,27	11,99	13,33	11,57
036.1 Encefalitis meningocócica	44,00	10,67	30,75	16,00	15,50	14,50	11,00	15,40	28,50	19,00	18,34
036.2 Meningococemia	11,31	9,88	11,72	11,86	13,86	12,21	12,35	10,07	9,40	10,83	11,47
036.3 Sd Waterhouse-Friederichsen	22,67	2,67	28,50	0,00	-	10,50	-	17,50	-	5,00	15,69
036.40 Carditis meningocócica no especificada	-	-	-	-	-	3,00	-	-	-	-	3,00
036.41 Pericarditis meningocócica	-	-	15,00	-	21,00	-	7,00	-	21,00	-	17,00
036.42 Endocarditis meningocócica			17,00								17,00
036.81 Neuritis óptica meningocócica	8,00		1,00								4,50
036.82 Artropatía meningocócica	12,00		14,00	13,00	35,50		5,33		15,00	11,00	14,82
036.89 Otras inf. meningocócicas	18,00	11,00	9,50	6,67	8,00	7,69	8,00	7,00	12,00	7,00	9,16
036.9 Infecciones meningocócicas sin especificar	7,91	12,78	8,10	6,13	6,00	11,75	7,00	5,33	7,80	22,60	8,92
Total general	11,36	10,51	11,94	11,91	12,11	11,12	12,40	11,57	10,98	12,17	11,55

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Tabla 13. Enfermedad meningocócica. Estancia media de los casos de enfermedad meningocócica por diagnóstico principal. España, 2016.

Diagnóstico principal	Promedio de estancia (días)
A39.0 Meningitis meningocócica	11,33
A39.1 Sd Waterhouse-Friederichsen	26,5
A39.2 Meningococemia aguda	7,55
A39.3 Meningococemia crónica	9
A39.4 Meningococemia sin especificar	11,71
A39.81 Encefalitis meningocócica	14,2
A39.83 Artritis meningocócica	7
A39.89 Otras inf. meningocócicas	1
A39.9 Infecciones meningocócicas sin especificar	6
Total	10,76

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

En general, no se observa el aumento de la carga asistencial que se observa en el análisis de la vigilancia epidemiológica, probablemente debido a que la información disponible solo abarca hasta el año 2016, incluido.

Para analizar el coste medio de la EMI se han obtenido los datos de los grupos relacionados por el diagnóstico (AP-GRD), que clasifican los ingresos de los pacientes en pocos grupos homogéneos en relación a la utilización de recursos y con lógica clínica. Para el cálculo del coste medio se tiene en cuenta la información clínico-administrativa del RAE-CMBD y los datos de coste de hospitales del SNS. La mayoría de los diagnósticos del RAE-CMBD que incluyen EMI se agrupan en los AP-GRD “Infecciones bacterianas y tuberculosas del sistema nervioso”, “Septicemia e infecciones diseminadas” y “Artritis séptica”.

En el año 2016, el coste total por hospitalización de los casos de EMI ascendería a 1.591.218,14€ (tabla 14). En este análisis se han excluido los casos con diagnósticos A39.89 (Otras infecciones meningocócicas) y A39.9 (Infecciones meningocócicas sin especificar) (4 casos).

Tabla 14. Estimación de coste de los casos de EMI. Año 2016.

RAE- CMBD	Casos	Coste Medio (€)	Coste Total (€)
Infección meningocócica del Sistema Nervioso	99	10.290,16	1.018.725,84
Menigococemia	102	5.541,65	565.248,3
Artritis meningocócica	1	7.244	7.244
TOTAL	202		1.591.218,14

2.7. Caracterización microbiológica de *N. meningitidis*

En la tabla 15 se muestra la distribución anual por serogrupo de los casos confirmados de EMI recibidos desde el año 2007 en la Unidad de *Neisseria*, *Listeria* y *Bordetella* del CNM a través del programa de vigilancia microbiológica de EMI.

Desde el año 2016 se observa un incremento en el número de casos debidos a MenW y MenY, que han pasado de suponer un 3,7% (MenW) y 4,9% (MenY) del total de casos recibidos en 2015, a suponer actualmente un 22,7% y 14%, respectivamente (figura 9).

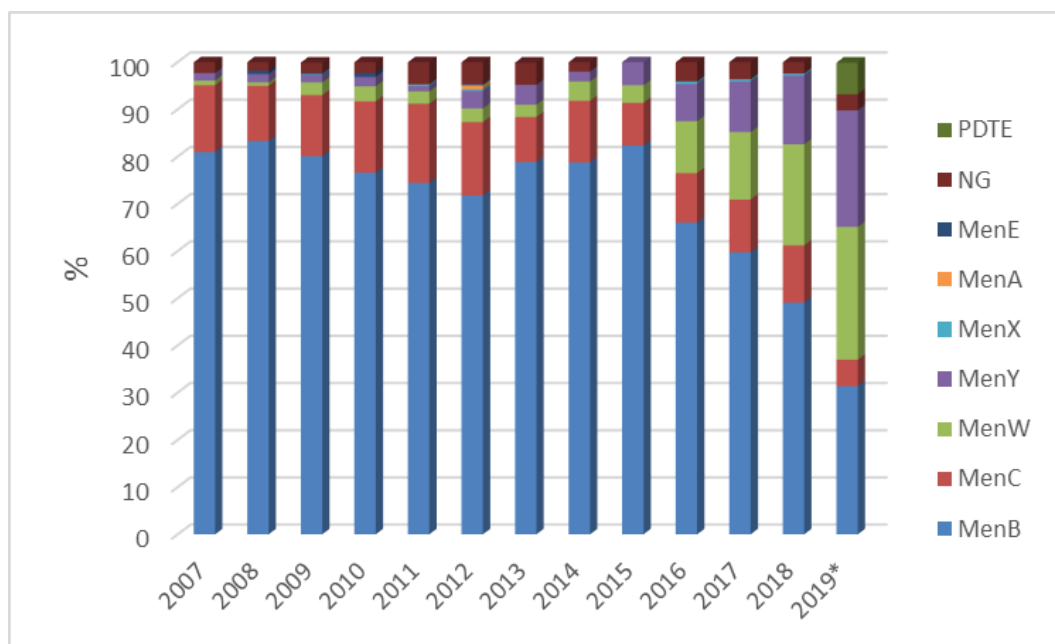
Tabla 15. Distribución por serogrupo de los casos de EMI recibidos a través del programa de vigilancia microbiológica del CNM, 2007-2019*.

	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019*	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MenB	409	81.2	364	83.3	359	80.1	193	76.6	253	74.4	176	71.8	150	78.9	115	78.8	135	82.9	126	66.0	117	59.7	138	49.1	28	31.4
MenC	71	14.1	51	11.7	58	12.9	38	15.1	57	16.8	38	15.5	18	9.5	19	13.0	14	8.6	20	10.5	22	11.2	34	12.1	5	5.6
MenW	5	1.0	3	0.7	12	2.7	8	3.2	9	2.6	7	2.9	5	2.6	6	4.1	6	3.7	21	11.0	28	14.3	60	21.4	25	28.1
MenY	8	1.6	8	1.8	7	1.6	5	2.0	4	1.2	9	3.7	8	4.2	3	2.1	8	4.9	15	7.9	21	10.7	41	14.6	22	24.7
MenX	0	0	0	0	1	0.2	0	0	1	0.3	1	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.5	1	0.4	0	0
MenA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MenE	0	0	3	0.7	1	0.2	2	0.8	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NG	11	2.2	8	1.8	10	2.2	6	2.4	16	4.7	11	4.5	9	4.7	3	2.1	0	0	8	4.2	7	3.6	7	2.5	3	3.4
Pdte.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6.7
TOTAL	504		437		448		252		340		245		190		146		163		191		196		281		89	

* Hasta 27 febrero de 2019 incluido. NG: No grupable. Pdte: pendiente

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Figura 9. Distribución porcentual de serogrupos desde 2007 hasta febrero de 2019.



NG: no grupable

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C

Desde el año 2010, en el que se introdujeron técnicas de tipado molecular para llevar a cabo la caracterización rutinaria de *N. meningitidis* en el CNM, el genosubtipo (PorA tipo) más frecuentemente encontrado entre las cepas MenC ha sido 5-1,10-8 (previamente definido mediante técnicas de serotipado como P1.5), seguido del genosubtipo 5,2 (previamente identificado como serotipo P1.5,2)² (tabla 16).

Tabla 16. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C. Genosubtipos (PorA tipo) más frecuentes, 2010-2019*.

Genosubtipo (por A)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
5-1,10-8	28	43	32	12	13	7	13	8	17	0
5,2	0	5	2	0	2	2	6	10	8	1
Otros	6	8	4	6	3	5	1	4	6	0
Pendiente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Desconocido	4	1	0	0	1	0	0	0	3	0
TOTAL	38	57	38	18	19	14	20	22	34	5

* Hasta 27 febrero de 2019 incluido

Otros: genosubtipos presentes en 3 o menos cepas al año.

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

La mayoría de los casos de EMI por MenC son debidos a cepas pertenecientes al cc11, definido como un CC hiperinvasivo¹⁸. Todas las cepas MenC caracterizadas como 5-1,10-8, así como la mayoría de las caracterizadas como 5,2 (todas excepto 5), pertenecen a este cc11. El resto de cepas 5,2 pertenecen al cc8, estrechamente relacionado con el cc11¹⁸.

Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B

Los genosubtipos más frecuentemente encontrados entre los casos de EMI por MenB se muestran en la tabla 17. La frecuencia de estos genosubtipos se viene manteniendo en el tiempo, aunque en este último

año (2018) se observa una mayor representatividad del genosubtipo 22,14 que supone el 31,9% del total de casos de EMI por MenB. (figura 10). Este genosubtipo está mayoritariamente asociado al cc213, que es emergente en España y cuya proporción ha ido aumentando progresivamente desde un 3,6% en el año 2007 a un 20% en 2010¹⁹, un 25,9% en 2015 y un 32,9% en 2018.

Tabla 17. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Genosubtipos (PorA tipo) más prevalentes, 2010-2019*.

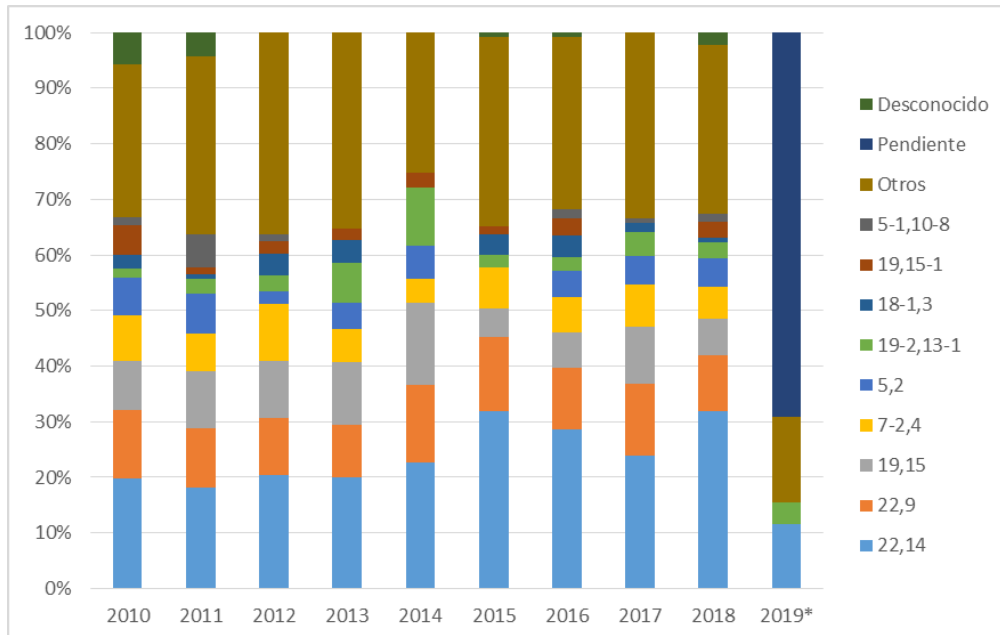
Genosubtipo (por A)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
22,14	38	46	36	30	26	43	36	28	44	3
22,9	24	27	18	14	16	18	14	15	14	0
19,15	17	26	18	17	17	7	8	12	9	0
7-2,4	16	17	18	9	5	10	8	9	8	0
5,2	13	18	4	7	7	0	6	6	7	0
19-2,13-1	3	7	5	11	12	3	3	5	4	1
18-1,3	5	2	7	6	0	5	5	2	1	0
19,15-1	10	3	4	3	3	2	4	0	4	0
5-1,10-8	3	15	2	0	0	0	2	1	2	0
Otros	53	81	64	53	29	46	39	39	42	4
Pendiente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Desconocido	11	11	0	0	0	1	1	0	3	0
TOTAL	193	253	176	150	115	135	126	117	138	26

* Hasta 27 febrero de 2019 incluido

Otros: genosubtipos presentes en 5 o menos cepas al año.

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Figura 10. Distribución porcentual de los genosubtipos (PorA tipos) más frecuentes en MenB, 2007-2019*.



* Hasta 27 febrero de 2019 incluido

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

En la tabla 18 se muestran los aislamientos que presentan PorA VR2:4, la variante de PorA incluida en la vacuna 4CMenB.

Tabla 18. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos C, B, Y y W con genosubtipo PorA VR2:4, 2010-2018.

PorA VR2: 4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
MenC		1				1			
MenB	18	23	19	12	7	11	9	11	8
MenY	1			1		1		1	
MenW									
TOTAL	19	24	19	13	7	13	9	12	8

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo W

Al igual que ocurre con MenY, a partir del 2016 se observa un incremento, en este caso más notable, en el número de casos de EMI por serogrupo W. Este incremento está asociado con un determinado genosubtipo, el 5,2 (tabla 19). Los casos de EMI por cepas W:P1.5,2 hasta el año 2014 eran anecdóticos, entre 0 y 2 casos al año. En el año 2015, aunque no se observa aún un incremento global de casos por MenW se aprecia un ligero aumento de este genosubtipo (de los 6 casos por MenW, 4 de ellos se debían a cepas de genosubtipo 5,2). Y, a partir de 2016, se observa la expansión de estas cepas W:P1.5,2, que suponen el 66,7%, 82,1% y 80,0% del total de casos de EMI por MenW en 2016, 2017 y 2018, respectivamente.

Tabla 19. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo W. Genosubtipos (PorA tipo), 2010-2019*.

Genosubtipo (MenW)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
18,25					1			2					
18,25-22						1							
18,25-33						1							
18-1,3	2	2	8	4	4	1	2	2	2	2	1		
19,3		1				2							
19-21,9													
21,16	1					1	1			1	1	3	
22,9												1	
22,26											1		
5,2	1		1		2		1	1	4	14	23	48	13
5,2-46					1								
5-1,10-4				1	1					4		6	
5-1,2-2	1												
5-2,10			1	2			1					1	
5-2,10-1											2		
5-3,10-1												1	
7,30				1									
7,30-2								1					
7,30-3			1										
7,9			1										
7-15,1						1							
Pdtes													12
TOTAL	5	3	12	8	9	7	5	6	6	21	28	60	25

*Hasta 27 febrero de 2019 incluido.

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Todas las cepas caracterizadas como W:P1.5,2 pertenecen al cc11. El cc11 es un CC hiperinvasivo ampliamente distribuido a nivel mundial que agrupa cepas MenC, MenB, MenY y MenW. Aunque hasta los

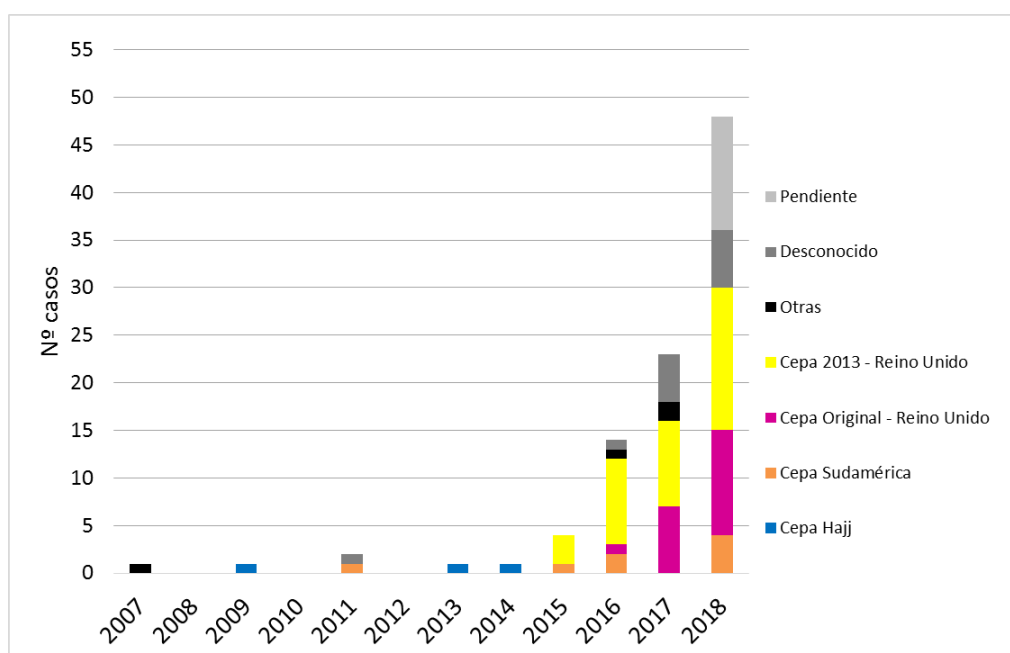
años 90 las cepas MenW constituían una pequeña proporción de las cepas cc11, desde el año 2000 en el que tuvo lugar la primera epidemia (relacionada con la peregrinación a La Meca, en Arabia Saudí) causada por una cepa W:P1.5,2:cc11 (cepa Hajj), el cc11 ha pasado a ser el CC predominante entre las cepas W y el único asociado con enfermedad epidémica. Desde el año 2000 las cepas MenW pertenecientes al cc11 han sido responsables de grandes epidemias, así como de enfermedad endémica, en diferentes regiones del mundo como el cinturón africano de la meningitis, Sudáfrica, América del Sur, Europa, Australia, Canadá, etc.^{20,21}.

La utilización de los métodos de tipado molecular convencionales parecía indicar que el aumento en la carga de EMI por MenW se debía en gran medida a la expansión global de la cepa Hajj. Sin embargo, nuevos análisis basados en la secuenciación del genoma completo han mostrado diferencias significativas entre las cepas W:P1.5,2:cc11, permitiendo diferenciar 2 linajes de cepas genéticamente diferentes¹⁸:

- El denominado “Hajj”, que incluye la cepa epidémica del Hajj, las cepas epidémicas de África subsahariana, y la cepa endémica de Sudáfrica.
- El denominado “Sudamericano”, donde se agrupan la cepa endémica de Argentina, Brasil y Chile, así como la cepa endémica de Reino Unido surgida en 2009. Dentro de este linaje se puede observar una clara diversificación entre las denominadas “cepa sudamericana” y “cepa de Reino Unido” durante su expansión desde el sur de Brasil, a través de Argentina y Chile hasta el Reino Unido y Europa²². La comparación del genoma-core (1546 loci) de todos los genomas disponibles incluidos en este linaje sudamericano permitió detectar la existencia de una nueva cepa, además de la “cepa sudamericana” y la “cepa original de Reino Unido”, que ha sido denominada “cepa 2013 – Reino Unido” por surgir en este país en el año 2013²². Se ha visto que esta nueva cepa es más virulenta y se expande más rápidamente. En el Reino Unido los casos de EMI por esta cepa se han ido duplicando año tras año desde su aparición, mientras que la tasa de expansión de la cepa original ha ido disminuyendo. Esta misma situación se observa también en otros países donde se han documentado incrementos en la incidencia de MenW^{23,24,25,26,27,28}.

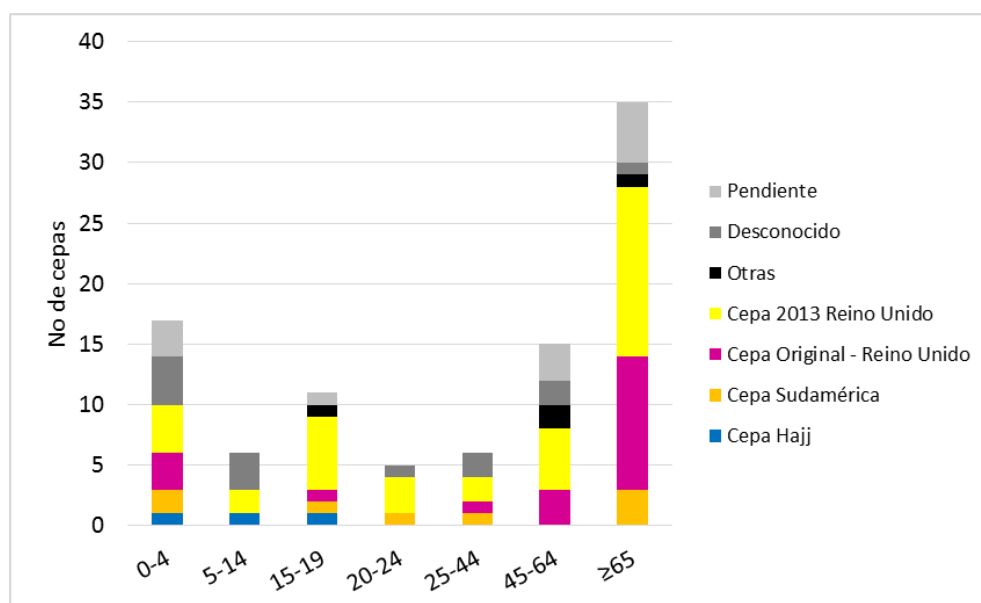
La secuenciación y el análisis del genoma completo de las cepas W:P1.5,2:cc11 recibidas en el CNM desde el año 2007 muestra que estos 4 clones (“cepa Hajj”, “cepa sudamericana”, “cepa original de Reino Unido” y “cepa 2013”) aparecen representados entre las cepas invasivas aisladas en España según la distribución temporal que se muestra en la figura 11. Al igual que en otros países de nuestro entorno, el aumento en la incidencia de EMI por MenW está asociado a la emergencia y diseminación de las cepas “original-Reino Unido” y “2013-Reino Unido” que se detectan por primera vez en España en 2015 (“cepa 2013-Reino Unido”) y 2016 (“cepa original-Reino Unido”), cuya distribución por grupos de edad se muestra en la figura 12.

Figura 11. Distribución anual de los casos de EMI causados por cepas W:P1.5,2:cc11 recibidos en el CNM, 2007-2018.



Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Figura 12. Distribución por grupos de edad de los casos de EMI causados por cepas W:P1.5,2:cc11 recibidos en el CNM, 2007-2018.



Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo Y

Hasta el año 2015 se observa una gran variabilidad entre las cepas invasivas de serogrupo Y, con pocos casos y, salvo alguna excepción (como el genosubtipo 5-1,10-4 en 2012), las cepas no presentan un perfil único. A partir del 2016 empieza a incrementarse el número de casos por serogrupo Y. Este aumento no está vinculado con un único tipo de cepa, aunque se observa una mayor proporción de determinadas cepas. En el año 2016 se observa una mayor representatividad de las cepas con genosubtipos 5-1,10-1 (33,3%) y 5-1,2-2 (26,7%), mientras que en 2017 una tercera parte de las cepas invasivas de serogrupo Y

presentaban el genosubtipo 5-2,10-1. Tanto el genosubtipo 5-1,10-1 como el 5-2,10-1 siguen siendo los más prevalentes en 2018, representando cada uno de ellos el 26,8% del total de casos MenY, junto con el genosubtipo 5-1,10-4 (19,5%) (tabla 20). Estos genosubtipos, asociados mayoritariamente al cc23, característico del serogrupo Y, son también los más frecuentes en otros países europeos como Suecia (5-2,10-1) o el Reino Unido (5-1,10-1 y 5-1,10-4) donde también se ha observado un incremento de EMI por MenY^{29,30}.

Tabla 20. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo Y. Genosubtipos (PorA tipo), 2007-2019*.

Genosubtipo (MenY)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
12-1,2-2										1			
18-1,3						1			1				
21, 13-2													1
21,16	2	1	2	1				1	1		1	2	
21,16-31	1												
21,16-66					1								
21,4				1			1		1		1		
22,14												1	
22,9		3								1			
,5	2		1										
5,2												1	
5-1,10-1								1		5	3	11	1
5-1,10-4		1		2	1	5	2		3	1	3	8	
5-1, 10-34												1	
5-1,10-46											1	1	
5-1,2-1							1						
5-1,2-2					1	2				4	2	1	
5-2,10-1						1	3		1	2	7	11	1
5-2,10-2					1				1	1	1	1	
5-2,10-62							1						
5-2,14				1									
5-8,10-4											1		
7, 30-2												1	
7-4,1	1							1					
NGS	2	3	4								1		
Pendientes												2	19
TOTAL	8	8	7	5	4	9	8	3	8	15	21	41	22

* Hasta 27 febrero de 2019 incluido

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

2.8. Epidemiología en países de nuestro entorno

Durante el periodo 2004-2014³¹ en la Unión Europea y Espacio Económico Europeo (UE/EEE), la incidencia tuvo una tendencia decreciente del 6,6% anual (IC95%: -8%, -5,1%) con una incidencia máxima de 1,19/100.000 en 2005 y mínima de 0,55/100.000 en 2014. Esta tendencia se observó en todos los grupos de edad por debajo de los 50 años. La mayor incidencia se registró en menores de 1 año (16/100.000) y en 1-4 años (4,8/100.000). Por serogrupos, MenB fue el más frecuente durante todo el periodo (74%) y en todos los grupos de edad, seguido por MenC (16%), observándose una tendencia descendente en la incidencia para ambos serogrupos. MenY representó el 5% con una tendencia ascendente del 10,6% anual (IC95%: 7,4-14%) y MenW el 3% de los casos, con un aumento en el periodo 2011-2014 motivado por un ascenso observado en el Reino Unido. La letalidad descrita fue del 8,6%.

En el año 2016, último año con datos publicados por parte del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), se registraron 3.280 casos de EMI en los treinta países pertenecientes a la UE/EEE³², presentando una incidencia de 0,6 casos/100.000 habitantes. El país de Europa Occidental con la incidencia más alta fue el Reino Unido con una tasa de 1,3/100.000

habitantes. Las mayores tasas de incidencia se observaron en los menores de 1 año (8,5 casos/100.000), seguidos por los de 1 a 4 años (2,7/100.000); ambas cifras contrastan con las descritas para el periodo 2004-2014. Respecto a la distribución por serogrupos, MenB es el más frecuente (54% frente a 74% en el periodo 2004-2014), seguido de MenC (16%) y MenW (15%). Tomando los 26 países que han declarado datos de los serogrupos en el periodo 2012-2016, se observa un descenso en la incidencia de MenB (0,44 a 0,32/100.000), mientras que MenW presenta el mayor aumento (0,03 a 0,09/100.000) y MenY también un pequeño aumento (0,05 a 0,07/100.000). Esta tendencia ascendente se ha observado en varios países de la UE/EEE. MenB es el más frecuente en todos los grupos de edad por debajo de los 65 años, mientras que MenW y MenY fueron más importantes en los mayores de 65 años (31 y 26% respectivamente). La letalidad observada fue del 10%, siendo mayor para MenW (18%) y MenC (15%).

Durante los últimos años el cambio en la epidemiología que motiva mayor interés y preocupación es el aumento de la incidencia de EMI por serogrupo W y descrito inicialmente en el Reino Unido²⁶. Este aumento se ha asociado a manifestaciones clínicas poco habituales con síntomas gastrointestinales y rápida progresión de la enfermedad. Otras formas clínicas poco habituales incluyen artritis e infección respiratoria grave (neumonía, epiglotitis y supraglotitis)³³.

Desde 2009, en el Reino Unido se observó un aumento de la incidencia por MenW (cepa del cc11). Se describió inicialmente en Inglaterra, con una razón de incidencias entre la temporada 2011-2012 y 2012-2013 de 1,8 (IC 95%: 1,2-2,8), y posteriormente en Holanda, con una razón de incidencias de 5,2 (IC 95%: 2-13,5) entre las temporadas 2014-2015 y 2015-2016. El aumento relativo del 418%, se observó 3 años después en Holanda y fue mayor que el observado en Inglaterra, del 79% anual (temporadas 2011-2012 a 2014-2015). Respecto al patrón etario, en Inglaterra se observó un aumento de MenW-cc11 en la temporada 2010-2011 en el grupo de 25 a 64 años, en personas mayores de 65 años durante la temporada siguiente, seguido por un aumento en la temporada 2012-2013 entre los de 10 a 19 años y en los menores de 5 años en las dos siguientes (2013-2014 y 2014-2015). En Holanda, el brote comenzó en la temporada 2015-2016 en los mayores de 65 años con un aumento en los de 10 a 19 años entre julio y septiembre de 2016.

En Inglaterra y Gales, el número de casos ha pasado de 19 casos en la temporada 2008-2009 (1,7% de los casos)³⁴ a 225 (30,1%) en la temporada 2016-2017 (Inglaterra)³⁵. Respecto a la distribución por edad, MenW representó el 43,2% de EMI en mayores de 25 años y entre el 20 y 24% en los restantes grupos de edad, excepto en el grupo de 5 a 9 años (9,6%)³⁴. En agosto de 2015 se instauró una campaña de vacunación frente a MenACWY con vacuna conjugada, observándose inicialmente un freno en el ritmo de incremento observado previamente³⁶ y un descenso en el número de casos de MenW durante la temporada 2017-2018 (193 frente a 225 la temporada anterior)³⁷.

En Francia, desde el año 2012, se observó un aumento del cc11, llegando a representar en 2015 el 80% de los aislamientos de MenW³⁸. En los últimos años, los casos han aumentado de 19 casos en 2014 a 73 casos en 2017³⁹. En los años 2015 y 2016, el aumento se observó principalmente en las personas mayores de 14 años, mientras que en 2017 el aumento se observó en lactantes, niños pequeños y personas mayores. Aunque el aumento es moderado, siendo MenB y MenC los principales causantes de EMI (42 y 28% respectivamente), MenW causó durante 2017 el 14% de los casos y el 28% de las muertes.

En Suecia se observó un aumento en la incidencia por MenW en los años 2015-2016 (0,1/100.000 en 2015 y 0,2/100.000 en 2016) respecto al periodo 1995-2014 (0,03/100.000); durante el primer semestre de 2017 el 33% de los casos de EMI fueron por MenW²⁵. La edad media de los casos por serogrupo W pasó de 60 años en el periodo 1995-2014 a 23 años entre 2015-2017 (diferencias estadísticamente no significativas). Desde 2015 el cc11 ha sido el predominante, representando el 80%, 95% y 100% en los años 2015, 2016 y primer semestre de 2017, respectivamente.

De forma similar, en Dinamarca, mientras que en 2008 MenW causaba uno o ningún caso, en 2014 se registraron 2 casos, 3 casos en 2015 y 9 casos en 2016 (7 de ellos en personas mayores de 50 años). En 8 casos se tienen datos sobre el CC, perteneciendo 6 de ellos al cc11⁴⁰.

En resumen, en la UE/EEE se observa un aumento del número de casos asociados a MenW, que generalmente comienza afectando a adultos mayores y en algunos casos (especialmente en los países con más larga evolución) se observa un desplazamiento a edades más jóvenes (adultos, adolescentes y en último lugar infancia). El aumento de los casos se asocia al incremento de cepas pertenecientes al cc11.

En otros países como Argentina, se observó un aumento desde 2008. En el periodo 2012-2015 MenW constituyó el 47% de las EMI y el 46% de los casos en <9 meses. La población infantil ha sido la más afectada³⁴. En Chile, la EMI por MenW pasó del 1,8% de los casos en 2009 al 58,3% en 2012, afectando especialmente al grupo de 0 a 5 años de edad.

En Australia se ha observado un aumento de casos de EMI por MenW, pasando de 17 casos en 2014 a 140 en 2017 (36,5% del total). La mayoría de ellos pertenecientes al cc11. En 2016, el 59% de los casos por MenW se identificaron en personas ≥65 años. En el periodo 2015-2017 se observó un aumento de casos en la población infantil³⁴.

Muy recientemente se ha descrito un aumento similar en Nueva Zelanda, con 12 casos por MenW en 2017 y 24 casos en 2018 (hasta 5 noviembre). Antes de 2017, se registraban entre 0 a 6 casos anuales. Este aumento está también ligado al cc11⁴¹.

2.9. Conclusiones

1. Aunque en la actualidad hay 12 serogrupos de meningococo descritos, la gran mayoría de los casos de EMI (el 95% de los casos a nivel mundial) son producidos solo por 6 serogrupos: A, B, C, W, X e Y.
2. La incidencia de EMI aumentó en las cuatro últimas temporadas (entre 2014-2015 y 2017-2018) después de un periodo de descenso continuado desde el año 2000.
3. En la temporada 2017-2018 se registró un incremento del 27,6% con respecto a la temporada previa a expensas del aumento de los casos debidos a los serogrupos C, W, Y, no tipables y desconocidos.
 - El serogrupo B causó en la temporada 2017-2018 el 41% de los casos confirmados (70% en la temporada 2009-2010) y la incidencia más elevada (142 casos y tasa de 0,30). La incidencia en las dos últimas temporadas se mantuvo estable, pero hubo cambios en la incidencia por grupos de edad. La incidencia disminuyó en los menores de 1 año y aumentó en las personas de 65 y más años de edad. Los casos en menores de 5 meses representaron el 47,8% sobre el total de casos en menores de 1 año en la temporada 2017-2018. Se observa un descenso de casos similar en el grupo 0-5 meses que en 6-12 meses en el periodo entre 2013-2014 y 2017-2018.
 - La incidencia por serogrupo C aumentó de forma paulatina en las últimas cuatro temporadas (15 casos y tasa 0,03 en 2013-2014 frente a 40 casos y tasa 0,09 en 2017-2018). En la última temporada el aumento afectó a todos los grupos de edad a partir de los 20 años.
 - La incidencia por serogrupo W aumentó en las cuatro últimas temporadas (3 casos y tasa de 0,01 en 2013-2014 frente a 48 casos y tasa de 0,10 en 2017-2018). En la última temporada, la incidencia por grupo de edad fue alta en los menores de 1 año (1 caso y tasa de 0,25), en jóvenes o adolescentes de 15-19 años (5 casos y tasa de 0,22) y en las personas de 65 y más años (20 casos y tasa de 0,22).
 - La incidencia por serogrupo Y aumentó en las cuatro últimas temporadas (5 casos y tasa de 0,01 en 2013-2014 con respecto a 37 casos y tasa de 0,08 en 2017-2018). En la temporada 2017-2018, la incidencia por grupo de edad fue más alta en los menores de 1 año (1 caso y tasa de 0,25), en jóvenes de 15-19 años (5 casos y tasa de 0,22) y en las personas de 65 y más años de edad (19 casos y tasa de 0,21).
 - Quince de las diecisiete CCAA notificaron casos por serogrupo W y nueve por serogrupo Y, en una clara extensión territorial de ambos serogrupos en la última temporada 2017-2018. No se notificaron casos por estos serogrupos en Ceuta y Melilla.
 - El número de casos debidos a cepas notificadas como no tipables o por serogrupo desconocido representó en la temporada 2017-2018 el 23% de todos los casos confirmados (79/346).
4. En cuanto a los aislamientos analizados en el CNM, en el año 2018 el serogrupo B es el más frecuente entre los recibidos (138 aislamientos), seguido del serogrupo W (60 aislamientos) y del Y (41 aislamientos). El número de casos debidos a W e Y se ha incrementado desde 2016. Los casos de MenW se deben mayoritariamente al genosubtipo 5,2 perteneciente al cc11.
5. El CC ST-11 (cc11), también conocido como ET-37 y línea 11, engloba meningococos hiperinvasivos asociados con altas tasas de morbilidad frecuentemente asociados con brotes y/o epidemias. Dentro de este CC podemos encontrar cepas de serogrupo C o W, y, aunque en menor frecuencia,

también de serogrupo B o Y. La mayoría de los casos de EMI por serogrupos C y W en España se deben a cepas pertenecientes al cc11.

6. El análisis del CMBD (periodo 2006-2016) muestra un descenso en el número de ingresos por EMI desde el año 2007. La estancia media de los ingresos es de 11 días.
7. El número de defunciones en 2017-2018 fue el doble que las notificadas en 2013-2014 (44 frente a 20). La letalidad en 2017-2018 fue de 12,7%. La letalidad más elevada correspondió al serogrupo W (14 defunciones, letalidad de 29,2%) y al serogrupo C (8 defunciones, letalidad 20,0%). La letalidad fue más elevada en los grupos de edad avanzada.
8. En los países de nuestro entorno se ha producido un aumento de incidencia de EMI en los últimos años, principalmente producidos por serogrupo W del cc11:
 - En la UE/EEE y en Australia se observa que generalmente la EMI por MenW comienza afectando a adultos mayores y, especialmente en los países con más larga evolución, se desplaza posteriormente a edades más jóvenes.
 - En Argentina y Chile la enfermedad está afectando fundamentalmente a la población infantil.

3. Vacunación frente a EMI

3.1. Vacunas disponibles en España. Características y edad de administración según ficha técnica

En España hay disponibles vacunas frente a EMI por serogrupos C y B, así como frente a serogrupos ACWY. Las características de autorización de estas vacunas se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Vacunas autorizadas y disponibles en España frente a EMI.

Vacunas frente a meningococo					
Prevención de EMI por serogrupo	Nombre de la vacuna	Laboratorio titular	Edades de administración	Composición (por dosis)	Dispensación y usos
C	MENJUGATE	GSK VACCINES S.R.L.	A partir de 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Oligosacárido meningococo grupo C (10µg) Conjugado a proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (12.5-25µg)	Diagnóstico hospitalario Con receta
C	NEISVAC-C	PFIZER, S.L.	A partir de 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Poligosacárido meningococo grupo C (10µg) Conjugado con toxoide tetánico (10-20µg)	Diagnóstico hospitalario Con receta
A, C, W, Y	NIMENRIX	PFIZER, S.L.	A partir de 6 semanas de edad, adolescentes y adultos	Polisacárido meningocócico de los serogrupos A (5µg) Polisacárido meningocócico de los serogrupos C (5µg) Polisacárido meningocócico de los serogrupos W (5µg) Polisacárido meningocócico de los serogrupos Y (5µg) Cada uno conjugado con proteína de toxoide tetánico (44µg)	Sujeto a prescripción médica Con receta
A, C, W, Y	MENVEO	GSK VACCINES S.R.L.	A partir de los 2 años, adolescentes y adultos	Oligosacárido meningocócico de los serogrupos A (10µg) Oligosacárido meningocócico de los serogrupos C (5µg). Oligosacárido meningocócico de los serogrupos W (5µg) Oligosacárido meningocócico de los serogrupos Y (5µg). Cada uno conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (32.7-64.1µg)	Sujeto a prescripción médica Con receta
B	BEXSERO	GSK VACCINES S.R.L.	A partir de los 2 meses de edad, adolescentes, adultos	Proteínas recombinantes NHBA (50µg), NadA (50µg), fHbp (50µg) y vesícula de membrana externa (OMV) de la cepa NZ98/254 (25µg).	Sujeto a prescripción médica Con receta
B	TRUMENBA	PFIZER, S.L.	A partir de 10 años de edad, adolescentes, adultos	Proteína recombinante fHbp de la subfamilia A (60µg) y subfamilia B (60µg)	Sujeto a prescripción médica Con receta

Las vacunas autorizadas en España presentan algunas diferencias en cuanto a composición y pauta posológica. A continuación se listan las características propias de cada vacuna, tal y como figura en su ficha técnica (FT):

- **Vacunas conjugadas frente a EMI por serogrupo C**

Ambas vacunas tienen la misma indicación de la inmunización activa en menores desde los 2 meses de edad, adolescentes y adultos, para la prevención de EMI causadas por *N. meningitidis* del serogrupo C.

Tabla 22. Pautas de vacunación con vacunas frente a MenC (según FT)

MENJUGATE	NEISVAC-C
Vacunación primaria 2 dosis: A partir de 2 meses-12 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis 1 dosis: En mayores de 12 meses Dosis de recuerdo, 1 dosis En niños primovacunados entre 2-12 meses No se ha establecido en primovacunados con 1 dosis	Vacunación primaria 2 dosis: Entre 2 y 4 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis 1 dosis: En niños de 4 meses en adelante, adolescentes, adultos Dosis de recuerdo, 1 dosis En niños primovacunados entre 2-12 meses, 1 dosis a los 12-13 meses de edad con al menos un intervalo de 6 meses después de la última vacunación No se ha establecido en primovacunados a los 12 meses o mayores

- **Vacunas conjugadas frente a EMI por serogrupos A, C, W e Y**

La indicación de ambas vacunas es la inmunización activa en menores, adolescente y adultos frente a EMI causada por *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y. Sin embargo, difieren en la edad mínima a partir de la cual se puede administrar la vacuna. En el caso de la vacuna Nimenrix es a partir de 6 semanas de edad y en el caso de la vacuna Menveo es a partir de los 2 años de edad.

Tabla 23. Pautas de vacunación con vacunas frente a MenACWY (según FT)

NIMENRIX	MENVEO
Vacunación primaria 2 dosis*: A partir de 6 semanas-12 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis. 1 dosis: En mayores de 12 meses Dosis de recuerdo, 1 dosis - En niños primovacunados entre 6 y 12 semanas deberán recibir una dosis de recuerdo a los 12 meses - En niños mayores de 12 meses no se ha establecido la necesidad de dosis de recuerdo. La necesidad y el momento de una dosis de recuerdo en vacunados se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país.	Vacunación primaria, 1 dosis Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos Dosis de recuerdo, 1 dosis La necesidad y el momento de una dosis de recuerdo en sujetos vacunados se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país.

*Actualmente la EMA está evaluando la solicitud de administración de una dosis en menores de 12 meses.

Estas vacunas disponibles en España también están autorizadas en la mayoría de los países de la UE. Sin embargo, hay una vacuna (Menactra) autorizada en Estados Unidos (EEUU) que no está autorizada en ningún país de la UE. Esta vacuna se ha usado en muchos ensayos clínicos y se ha comparado su inmunogenicidad, efectividad y seguridad con las vacunas meningocócicas

tetravalentes disponibles en España (ver apartados 3.3.1 y 3.3.2). Por ello, se ha considerado adecuado resumir las características principales de dicha vacuna en la tabla 24.

Tabla 24. Características de la vacuna Menactra (no autorizada en España)

Prevención de EMI por serogrupo	Nombre de la vacuna	Laboratorio titular	Edades de administración	Composición (por dosis)	Posología
A, C, W, Y	MENACTRA	Sanofi Pasteur	A partir de 9 meses de edad, adolescentes, adultos hasta los 55 años.	Polisacárido meningocócico del serogrupo A (4µg) Polisacárido meningocócico del serogrupo C (4µg) Polisacárido meningocócico del serogrupo W (4µg) Polisacárido meningocócico del serogrupo Y (4µg) Cada uno conjugado con proteína de toxoide diftérico (48µg)	Vacunación primaria 2 dosis: En menores de 9 a 23 meses de edad, 2 dosis con un intervalo de 3 meses entre dosis 1 dosis: Adolescentes y adultos de 15 a 55 años de edad, una única dosis Vacunación de recuerdo, 1 dosis Adolescentes y adultos de 15 a 55 años de edad con riesgo continuado de enfermedad meningocócica invasiva. Esta dosis se debe administrar con un intervalo mínimo de 4 años de la vacunación primaria

- Vacunas proteicas frente a EMI por serogrupo B

La indicación de ambas vacunas es la inmunización activa frente a EMI causada por *N. meningitidis* del serogrupo B. Sin embargo, difieren en la edad mínima a partir de la cual se puede administrar la vacuna. La vacuna Bexsero está indicada a partir de 2 meses de edad, adolescentes y adultos y la vacuna Trumenba está indicada a partir de 10 años de edad, adolescentes y adultos (tabla 25).

Tabla 25. Pautas de vacunación con vacunas frente a MenB (según FT)

BEXSERO	TRUMENBA
Vacunación primaria 3 dosis: Lactantes de 2 a 5 meses, 1ª dosis a partir de los 2 meses de edad, con intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. 2 dosis: Lactantes a partir de 3 a 5 meses, de 6 a 11 meses y niños de 12 a 23 meses, dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 2 meses. En niños de 2 a 10 años, dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 2 meses. Adolescentes y adultos, dos dosis administradas con un intervalo de no menos de 1 mes. Dosis de recuerdo, 1 dosis En lactantes de 2 a 5 meses, independientemente de si la serie primaria ha sido de 3 o 2 dosis, la dosis de recuerdo se debe administrar entre los 12 y 15 meses de edad. En lactantes de 6 a 11 meses, la dosis de recuerdo se debe administrar en el 2º año de vida con un intervalo mínimo de 2 meses después de la última dosis. En menores de 12 a 23 meses de edad, la dosis de recuerdo es con un intervalo de 12 a 23 meses después de la 2ª dosis. En niños de 2 a 10 años de edad, adolescentes y adultos no se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo.	Vacunación primaria 2 dosis Dos dosis (a partir de 10 años de edad) administradas a intervalos de 6 meses. 3 dosis 2 dosis (a partir de 10 años de edad) administradas con al menos 1 mes de intervalo, seguidas de una 3ª dosis al menos 4 meses después de la 2ª dosis. Dosis de recuerdo, 1 dosis Se debe valorar administrar una dosis de recuerdo siguiendo cualquiera de las dos pautas posológicas en individuos con riesgo continuado de EMI

Todas las vacunas frente a meningococo disponibles en España poseen la misma indicación y posología que en el resto de países de la UE, pudiendo variar en países no pertenecientes a la UE. Sin embargo, esta situación varía en otros países distintos a la UE. En este sentido, la vacuna Bexsero está indicada en EEUU para personas entre 10 y 25 años de edad, mientras que en la UE está indicada a partir de 2 meses de edad y, por otra parte, la vacuna Menveo está autorizada en EEUU a partir de los 2 meses de edad⁴².

3.2. Programa de vacunación frente a EMI por serogrupo C (MenC)

Para la realización de este apartado se han tenido en cuenta, en primer lugar, los acuerdos del CISNS: la revisión del programa realizado en el año 2012², la revisión del calendario común de vacunación infantil⁴³ y las recientes recomendaciones de vacunación en población adulta y en grupos de riesgo^{6,44}. También se han revisado la situación epidemiológica y las coberturas de vacunación. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base PubMed considerando los artículos publicados con posterioridad al 1 de enero de 2013, año en que se publicó la última revisión del programa de vacunación MenC. Finalmente, se han revisado las páginas Web de Australia, Canadá, Francia, Holanda, Italia, Irlanda, Luxemburgo, Reino Unido y República Checa, y las de OMS, ECDC y los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) analizando los programas de vacunación frente a MenC y las diferentes estrategias de vacunación.

3.2.1. Vacunas MenC

En España hay disponibles dos vacunas conjugadas MenC, Menjugate (MenC-CRM197) y NeisVac-C (MenC-TT). En la tabla 21 se describen las características de estas vacunas.

Inmunogenicidad, efectividad e impacto

Los datos de inmunogenicidad de las vacunas conjugadas frente a MenC se han obtenido mediante ensayos de la actividad bactericida del suero (ABS), tras haberse demostrado su correlación con la protección frente a EMI. Un título igual o superior a 1:4 se considera protector cuando la prueba se realiza con suero humano ($ABSh \geq 1:4$) e igual o superior a 1:8 cuando se realiza con suero de conejo ($ABSr \geq 1:8$)^{45,46}.

Los estudios de inmunogenicidad realizados con vacuna MenC-CRM197 consideraron un umbral de $ABSh \geq 1:8$ como título protector. Un mes tras la administración de una pauta con dos dosis a los 2 y 4 meses de edad, se observó una respuesta protectora en el 98% de los menores vacunados y en el 96% 28 días después de la dosis de recuerdo a los 12 meses de edad. En otros grupos de edad, un mes tras la administración de una dosis, se observaron títulos protectores en el 78% de los menores de 1-2 años, en el 79% de 3-5 años, en el 84% de 11-17 años y en el 90% de 18-64 años⁴⁷.

Los estudios de inmunogenicidad realizados con vacuna MenC-TT en menores de 12 meses, mostraron que el 99,6% de los vacunados con una única dosis a los 4 meses presentaban títulos protectores ($ABSr \geq 1:8$), el 99,2% cuando esa única dosis se administraba a los 6 meses de edad y el 100% tras la administración de una dosis en 12 a 18 meses. Estos resultados fueron similares para los grupos de 3,5 a 6 años (98,6%) y de 13 a 17 años (100%). En adultos de 18 a 64 años, el 95,6% de los no vacunados previamente y el 97,1% de los que habían recibido vacunación previa obtuvieron títulos protectores tras la administración de una dosis única⁴⁸. Doce meses después de la administración de dosis de recuerdo en el segundo año de vida se obtuvieron títulos de anticuerpos más elevados al administrar MenC-TT que cuando toda la pauta de vacunación se realizaba con MenC-CRM197⁴⁹. Estos niveles de anticuerpos se mantuvieron altos ($ABSr \geq 1:8$) 3 años después de la dosis de recuerdo de la adolescencia⁵⁰.

Tras la autorización de las vacunas conjugadas monovalentes frente a MenC en base a su inmunogenicidad y la implantación de la vacunación sistemática en el Reino Unido en 1999, se instauró una vigilancia ampliada en Inglaterra para monitorizar la efectividad de la vacunación (inicialmente con MenC-CRM197). España fue el segundo país en introducir la vacunación sistemática frente a MenC, en el año 2000, evidenciándose el impacto mediante la vigilancia de la EMI establecida por la RENAVE. Igualmente, los estudios postcomercialización en Holanda han contribuido al conocimiento de la efectividad de la vacuna MenC-TT. La información proporcionada ha motivado diferentes adaptaciones del programa de vacunación tanto en ambos países como en otros países de la UE/EEE como España (ver apartados 3.2.2 y 3.2.3).

Diversos estudios han reflejado la diferencia en la duración de la protección generada por la vacunación en función de la edad de vacunación^{51,52,53}. Un estudio reciente sobre la epidemiología, la efectividad, los datos de seroprevalencia y la pérdida de inmunidad en Inglaterra entre 1998-1999 y 2015-2016, refleja una elevada efectividad (entre 91% y 96%) a los doce meses de la vacunación a cualquier edad, incluyendo lactantes. Tras la vacunación de menores de 1 año o la administración de una sola dosis entre los 12 meses y los 4 años de edad se observa una menor efectividad a medida que aumenta el tiempo desde la vacunación. Cuando la vacunación se realiza entre los 5 y los 18 años de edad, se observa una alta efectividad que se mantiene alrededor del 95% (IC 95%: 76–99,5%) durante al menos ocho años tras la vacunación⁵⁴. Del mismo modo, se había mostrado con anterioridad una duración entre tres y diez años según la edad de administración de la vacunación a partir de los 2 años de edad^{55,56,57}. La edad de administración de una dosis de recuerdo en la adolescencia tras la vacunación infantil, también puede contribuir a generar mayor inmunogenicidad, observándose que cuando se administra una dosis de recuerdo a los 12 o a los 15 años se obtienen títulos de anticuerpos más elevados que si se administra a los 10 años, lo cual se ha relacionado con un sistema inmune más maduro a partir de los 12 años de edad^{51,58,59}.

Además de protección directa en las personas vacunadas, estas vacunas proporcionan protección comunitaria mediante la inducción de respuesta inmune en nasofaringe, lo que evita la colonización por meningococo. En estudios realizados en los años 1999, 2000 y 2001 en estudiantes de 15-19 años de edad se estimó una efectividad de la vacunación sobre el transporte nasofaríngeo del 75%⁶⁰. En este país, se asoció la vacunación con un descenso rápido y mantenido de EMI por MenC en todos los grupos de edad. Se ha observado una reducción global de la EMI por MenC del 95,6% entre 1998-1999 y 2015-2016, que es consistente con la protección comunitaria en la población y con la protección directa en las personas vacunadas⁵⁴. El éxito del control de la enfermedad por MenC se atribuye a la amplia campaña de rescate realizada en 1999-2000, cuando se vacunó a la población entre 5 meses y 18 años⁵⁴.

Del mismo modo, la vacunación rutinaria frente a MenC en Holanda a los 14 meses de edad y la vacunación de rescate en la población de 1-18 años de edad ha permitido el control de la EMI en ese país, como ha ocurrido en España y otros países de nuestro entorno (ver más adelante).

Seguridad

Las vacunas conjugadas frente a MenC son muy seguras. Las reacciones observadas con mayor frecuencia son similares a las que se observan tras la administración de otras vacunas del calendario, siendo las más frecuentes las reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo sensibilidad/dolor, inflamación y eritema) y llanto, somnolencia, disminución del apetito, irritabilidad llanto y vómitos en menores de 2 a 18 meses y cefalea, mialgia y artralgia a partir de los 18 meses, y fiebre, mialgias y artralgias en adolescentes y adultos. Estas reacciones habitualmente tienen poca significación clínica y son autolimitadas en el tiempo^{47,48}.

3.2.2. Programa de vacunación en España

En el año 2000, el CISNS acordó la inclusión de vacunas conjugadas frente a MenC en el calendario de vacunación infantil con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad⁶¹. Al mismo tiempo, en la mayoría de las CCAA, se realizó una campaña de captación de los menores de 6 años que progresivamente se fue ampliando a adolescentes y jóvenes menores de 20 años, pero de forma variable en las CCAA² (anexo 1).

En el año 2005, se modificó la pauta de vacunación, recomendando la administración de dos dosis de vacuna MenC entre los 2 y 6 meses de vida y una dosis de recuerdo después de los 12 meses de edad en los niños nacidos a partir del año 2006¹.

En marzo de 2013 se recomendó la administración de una dosis a los 4 meses (según la vacuna administrada podía ser necesaria la administración de dos dosis en primovacunación) y una dosis de recuerdo a los 12 meses y 12 años de edad (pauta 1+1+1), respectivamente². Además, se recomendó la captación y vacunación de las cohortes nacidas en los años 2000, 2001 y 2002, vacunadas con 3 dosis antes de los 12 meses de edad (a los 2, 4 y 6 meses)².

En el año 2016, en la revisión de los programas de vacunación del calendario infantil, se fijó como objetivo alcanzar una cobertura de vacunación igual o superior al 95% en primovacunación y con la dosis de

recuerdo a los 12 meses e igual o superior al 80% en la dosis de recuerdo a los 12 años, tanto en España como en cada una de las CCAA⁴³.

Recientemente, el CISNS ha acordado (15 de noviembre de 2018) el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida, que incluye la captación de los adolescentes no vacunados hasta los 18 años de edad⁴⁴.

Coberturas de vacunación

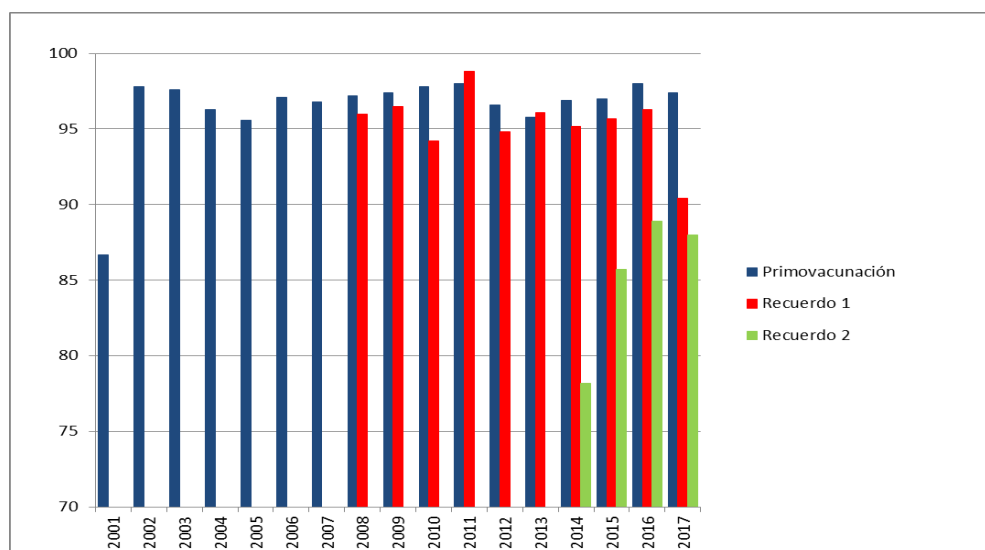
Desde el comienzo del programa de vacunación las coberturas han sido superiores al 95% en la primovacuna en los primeros 6 meses de vida, desde el año 2008 superiores al 94% en el recuerdo a los 12 meses y desde el 2014 superiores al 70% en el recuerdo de los 12 años⁶² (figura 13).

Se han acordado nuevas definiciones de las coberturas de vacunación que se han comenzado a utilizar para el cálculo de las coberturas correspondientes al año 2017. La diferencia fundamental es la obtención de la información según el año de nacimiento. En la cohorte nacida en 2016, la cobertura con al menos una dosis de vacuna MenC administrada antes de los 12 meses se mantiene por encima del 95% (97,4%) y es superior o igual al 90% para la dosis de recuerdo administrada después del primer año de vida. La cobertura con una dosis después de los 10 años de edad en la cohorte nacida en 2004 es del 88% (figura 13)⁶³.

En las tablas 26 y 27 se muestran las coberturas por CCAA entre 2014 y 2017. Desde el año 2014, la cobertura de primovacuna en la mayoría de las CCAA supera el 95%. En 2017, aparte de Baleares, que no notificó las coberturas de vacunación, todas las CCAA excepto País Vasco (94,3%) muestran coberturas de primovacuna $\geq 95\%$ y todas menos Andalucía (93,3%), Asturias (94,2%), Cataluña (78,1%) y País Vasco (89,3%), alcanzan coberturas de vacunación con la primera dosis de recuerdo $\geq 95\%$, ambas en la población nacida en el año 2016.

Con respecto a la segunda dosis de recuerdo, el número de CCAA con coberturas $\geq 80\%$ ha aumentado, pasando de ocho CCAA en 2014 a catorce en los años 2015, 2016 y 2017. En el año 2017, la cobertura en adolescentes vacunados con una dosis después de los 10 años de edad en la población nacida en 2004, supera el 80% en casi todas las CCAA, excepto en Andalucía (14,4%) donde la cohorte de 2004 recibió esta dosis antes de los 10 años de edad y Canarias (73,4%) (tabla 28).

Figura 13. Evolución de las coberturas de vacunación frente a MenC.



Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Tabla 26. Coberturas de primovacunación. CCAA, años 2014-2017.

CCAA	Primovacunación			
	2014	2015	2016	2017 Cohorte 2016
Andalucía	96,4	97,4	98,7	98,6
Aragón	96,7	95,9	99,1	99,6
Asturias	99,0	98,9	99,9	97,2
Baleares	95,7	95,7	95,7	-
Canarias	97,8	97,7	96,2	97,4
Cantabria	105,7	97,4	98,1	100,3
Castilla-La Mancha	98,4	99,4	99,6	98,2
Castilla y León	93,8	97,2	96,9	97,7
Cataluña	94,0	93,2	95,3	95,5
C. Valenciana	100,0	100,0	100,0	96,2
Extremadura	97,7	95,0	96,9	99,9
Galicia	97,8	98,6	98,1	99,9
Madrid	97,1	98,3	99,8	99,9
Murcia	100,0	99,0	98,8	99,0
Navarra	91,4	96,7	99,0	98,8
País Vasco	95,2	93,4	96,7	94,3
La Rioja	98,7	99,6	98,2	98,9
Ceuta	98,9	100,0	99,9	99,0
Melilla	96,4	93,9	94,9	96,3
TOTAL	96,9	97,0	98,0	97,8

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Tabla 27. Coberturas de vacunación frente a MenC con la primera dosis de recuerdo. CCAA, 2014-2017.

CCAA	Recuerdo 1			
	2014	2015	2016	2017 Cohorte 2016
Andalucía	96,4	96,7	98,3	93,3
Aragón	94,1	96,5	96,7	98,5
Asturias	93,2	97,5	97,3	94,2
Baleares	93,5	93,5	-	
Canarias	95,9	97,4	93,4	96,2
Cantabria	104,0	94,2	95,1	97,7
Castilla-La Mancha	96,9	96,7	96,9	97,0
Castilla y León	88,4	94,2	96,4	95,7
Cataluña	92,8	93,5	93,6	78,1
C. Valenciana	94,9	92,7	96,0	99,0
Extremadura	70,3	97,1	96,0	96,4
Galicia	96,2	97,5	99,8	99,6
Madrid	98,3	99,2	98,1	97,8
Murcia	98,9	94,6	96,4	96,1
Navarra	92,9	95,5	98,0	96,4
País Vasco	96,7	93,0	92,4	89,3
La Rioja	96,2	99,1	97,8	97,3
Ceuta	130,8	99,3	95,3	99,3
Melilla	96,1	95,0	89,4	95,6
TOTAL	95,2	95,7	96,3	92,8

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Tabla 28. Coberturas de vacunación frente a MenC con la segunda dosis de recuerdo. CCAA, 2014-2017.

CCAA	Recuerdo 2			
	2014	2015	2016	2017
				Cohorte 2004
Andalucía	-	-	14,6	14,4
Aragón	85,7	91	89,4	89,4
Asturias	68,9	75,5	85,7	81,8
Baleares	90,2	90,2	90,2	
Canarias	88,5	87,4	76,4	73,4
Cantabria	91,1	93,1	94,7	86,4
Castilla-La Mancha	74,6	71,9	73,8	83,0
Castilla y León	81,3	89,6	87,5	91,7
Cataluña	-	85,2	97,5	89,7
C. Valenciana	89,7	89,1	86,9	89,9
Extremadura	61,5	58,7	81,2	80,8
Galicia	-	84,2	92,1	97,9
Madrid	66,5	92,5	94,9	89,2
Murcia	71,6	62,8	66,1	93,4
Navarra	86,8	94,6	91,4	96,2
País Vasco	-	91,8	91,2	98,5
La Rioja	96,7	97,4	97,7	95,1
Ceuta	35,7	100	99,8	99,8
Melilla	67	85,7	81,6	93,7
TOTAL	78,2	85,7	88,9*	89,3*

Andalucía (cobertura 2017): la cohorte de 2004 recibió la segunda dosis de recuerdo antes de los 10 años de edad en campaña de rescate realizada en 2012.

Asturias (cobertura 2017): cohorte de 2004 no completamente vacunada. Administración de segunda dosis de recuerdo a los 13 años.

* Coberturas de vacunación sin Andalucía

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Efectividad e impacto de la vacunación

Tras la instauración de la vacunación sistemática frente a MenC en España, se observó un importante descenso de la incidencia de la EMI por este serogrupo, tanto en los grupos de edad diana de la vacunación como en el resto de la población. Se observó mayor efectividad tras la pauta 2 y 4 o 6 meses más una dosis de recuerdo que la observada en esquema 2, 4 y 6 meses de edad (99,3% frente a 90,2%). Esta superioridad se mantenía transcurrido un año o más desde la última dosis (81,4% frente a 89,1%). En las campañas de vacunación de rescate, la efectividad aumentaba con la edad de la persona vacunada, variando según el tiempo desde la vacunación: 98,82% (IC 95%: 97,96-99,31) y 90,89% (IC 95%: 87,79-93,21) según hubiera transcurrido ≤ 1 y > 1 año, respectivamente⁶⁴.

Un estudio realizado en Navarra, mostraba un descenso significativo de la incidencia de la enfermedad en las cohortes diana de vacunación, pasando de una tasa de incidencia de 7,18 por 100.000 habitantes en menores de 15 años antes de la vacunación (1995-1999) a no tener casos entre 2011 y 2014, estimándose una efectividad de la vacuna entre el 96% (método de cribado) y el 99% (método de cohorte indirecta)⁶⁵.

Campañas de vacunación de rescate y epidemiología de EMI por MenC

Se ha analizado la situación epidemiológica de EMI por serogrupo C por CCAA, teniendo en cuenta las coberturas de vacunación sistemática y las campañas de captación realizadas.

Como se ha comentado anteriormente, entre las temporadas 2009-2010 hasta 2013-2014 se observa un descenso paulatino en el número de casos, con un predominio de los mismos en una CA. En las temporadas 2014-2015 a 2017-2018 se observa un aumento sin un predominio geográfico claro (tabla 29).

Agrupando los casos de las cuatro últimas temporadas se observa un predominio de los casos a partir de los 20 años de edad (tabla 30).

Tabla 29. Casos y tasas por 100.000 habitantes de EMI por serogrupo C por CCAA. Temporadas 2014-2015 a 2017-2018.

CCAA	2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	2	0,02	3	0,04	2	0,02	7	0,08
Aragón	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,15
Asturias	1	0,09	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Baleares	0	0,00	1	0,09	0	0,00	1	0,09
Canarias	1	0,05	0	0,00	5	0,23	3	0,14
Cantabria	1	0,17	0	0,00	0	0,00	1	0,17
Castilla-La Mancha	0	0,00	0	0,00	1	0,05	1	0,05
Castilla y León	1	0,04	1	0,04	3	0,12	4	0,17
Cataluña	2	0,03	8	0,11	8	0,11	5	0,07
C. Valenciana	0	0,00	2	0,04	2	0,04	3	0,06
Extremadura	0	0,00	0	0,00	1	0,09	2	0,19
Galicia	2	0,07	1	0,04	0	0,00	2	0,07
Madrid	9	0,14	2	0,03	5	0,08	3	0,05
Murcia	1	0,07	0	0,00	0	0,00	1	0,07
Navarra	0	0,00	0	0,00	2	0,31	0	0,00
País Vasco	3	0,14	3	0,14	2	0,09	5	0,23
La Rioja	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ceuta	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TOTAL	23	0,05	21	0,05	31	0,07	40	0,09

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 30. Casos (C) y tasas (T) de EMI por serogrupo C por CCAA y por grupos de edad. Temporada 2017-2018.

Comunidades Autónomas	< 1 año		1-4 años		5-9 años		10-14		15-19 años		20-24 años		25-44 años		45 a 64 años		65 + años		Total	
	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T
Andalucía											1	0,22	3	0,12	3	0,13			7	0,08
Aragón			1	2,14					1	1,67									2	0,15
Asturias																				
Baleares													1	0,27					1	0,09
Canarias															3	0,47			3	0,14
Cantabria																	1	0,81	1	0,17
Castilla y León															1	0,18			1	0,05
Castilla - La Mancha					1	0,91									2	0,27	1	0,17	4	0,17
Cataluña											1	0,28	2	0,10	1	0,05	1	0,07	5	0,07
C. Valenciana			1	0,55									2	0,15					3	0,06
Extremadura															1	0,32	1	0,46	2	0,19
Galicia									1	0,94							1	0,15	2	0,07
Madrid			1	0,38									1	0,05			1	0,09	3	0,05
Murcia											1	1,25							1	0,07
Navarra																				
País Vasco											1	1,12			3	0,46	1	0,21	5	0,23
Rioja, La																				
Ceuta																				
Melilla																				
Total			3	0,17	1	0,04			2	0,09	4	0,18	9	0,07	14	0,11	7	0,08	40	0,09

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Desde la introducción de la vacunación a los 12 años de edad, a partir de enero de 2014², las coberturas de vacunación en la adolescencia han estado entre el 70 y el 80%, con un intervalo entre CCAA entre el 73,4 y el 99,8% (cohorte del 2004 y sin considerar la cobertura de Andalucía). Además, en 10 CCAA se ha

realizado vacunación de rescate en las cohortes nacidas en 2000, 2001 y 2002, como se recomendó desde la Ponencia de Vacunas en 2014² (tabla 31).

Tabla 31. Campañas de captación activa realizadas en las CCAA.

	COHORTES VACUNADAS EN CAMPAÑA. AÑO DE NACIMIENTO																																	
CCAA	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007							
Andalucía						Campaña 2005 (Meningitec)				Cpñ 2001 (Meningitec)										Campaña 2012 (NeisVac-C)				*										
Aragón					Campaña 2005 y continúa (Menjugate)																													
Asturias													Años 2006-2014 1d a los 13años																					
Baleares										Campaña 2008 (Meningitec)																								
Canarias										Campaña 2008 (Meningitec)																								
Cantabria					Campaña 2003-2004 y continúa (Menjugate/NeisVac-C)																Campaña 2006-2007 (NeisVac-C)													
Castilla y León						Campaña 2004 (Menjugate)																												
Castilla-La Mancha				Campaña 2003-2004 (Meningitec)																		A 2014	A 2015											
Cataluña											Campaña 2001 (Meningitec)										A 2014	A 2015												
C. Valenciana		Oferta voluntaria vacunación 2002-2006 (Menjugate)																																
Extremadura					Campaña 2004					Campaña 2003 (Menjugate)					Años 2014-2015: Oferta voluntaria					Años 2014-2015														
Galicia	Campaña 2006 (NeisVac-C)																					Desde 2014****												
Madrid				Campaña 2004 (Meningitec)																			Años 2014-2016	Campaña 2009-13 (**NeisVac-C)										
Murcia				Campaña 2004 (NeisVac-C)																			Años 2011-2015											
Navarra								Campaña 2004 (Meninvact)													Año 2014													
País vasco				Campaña 2005 (NeisVac-C)																			Año 2014											
La Rioja						Campaña 2001-02 (Meningitec)									***								Año 2014	Curso 2013-2014										
Ceuta																																		
Melilla											Campañas 2011-12 (NeisVac-C)				Campaña 2013				2011-12															

* Campaña 2005 (NeisVac-C), nacidos con posterioridad a 1 de enero de 1986

*** Campaña 2001-02 (Meningitec)

**** Recomendación enero 2014: "Los niños nacidos en las cohortes del 2000 y 2001 recibirán una dosis....a medida que vayan acudiendo al sistema sanitario, sin hacer una campaña de captación activa"

Cohortes 2000, 2001 y 2002: vacunadas con pauta 2,4, 6 meses (se recomendó vacunación de rescate en 2013²)

Madrid y Cataluña recomiendan la vacunación de las personas no vacunadas a partir de los 10 años en la población <20 (Cataluña) y <18 (Madrid) años de edad.

A pesar de la variedad en las campañas de vacunación realizadas en la población adolescente y joven en las CCAA entre 2001 y 2008 (en cuanto cohortes vacunadas, año de realización y coberturas de vacunación alcanzadas), se consiguió controlar la EMI por serogrupo C en España. El aumento observado desde la temporada 2014-2015, sobre todo a partir de los 20 años de edad, podría ser debido a la pérdida de protección comunitaria, debido a que las campañas de vacunación de rescate de varias cohortes de población joven se realizaron hace más de 10 años en la mayor parte de las CCAA.

3.2.3. Programa e impacto de la vacunación en países de nuestro entorno

Países de la Unión Europea

La vacunación con MenC está incluida en el calendario de dieciséis de los treinta y un países de la UE/EEE⁶⁶ (tabla 32). La mayoría, once países, administran una dosis entre los 12 y 23 meses. Austria, Grecia, Italia, Polonia y el Reino Unido también incluyen una dosis en la adolescencia con vacuna tetravalente ACWY (cambio reciente) y Polonia con MenC. Francia administra una dosis en menores de 12 meses y otra a los 12 meses. Islandia, dos dosis en menores de 12 meses. España e Irlanda administran la pauta 1+1+1, es decir, una dosis en menores de 12 meses, otra a los 12 meses y una tercera en la adolescencia.

Tabla 32. Pautas de vacunación en los países de la Unión Europea

País	Año de introducción	Esquema actual	Observaciones
Reino Unido	1999	12m, 12-15a	Primera dosis con vacuna MenC-Hib, segunda dosis MenACWY (desde 2015)
España	2000	4m, 12m, 12a	Esta pauta de vacunación desde 2013
Irlanda	2000	6m, 13m, 12-13a	Segunda dosis con vacuna MenC-Hib desde 2015
Luxemburgo	2001	13m, 15-16a	Dosis refuerzo incluida en mayo 2018
Bélgica	2002	15m	
Holanda	2002	14m, 14a	Dosis con vacuna MenACWY desde 2018
Islandia	2002	6m, 8m	
Alemania	2006	12-23m	
Grecia	2006	12m, 11-12a	Segunda dosis MenACWY (desde 2012)
Portugal	2006	12m	
Chipre	2008	12-13m	
Francia	2010	5m, 12m	Segunda dosis desde 2017
Austria	2011	12m-10a, 10-12a	Segunda dosis MenACWY desde 2017
Italia	2012	13-15m, 12-18a	Segunda dosis MenACWY desde 2017
Liechtenstein		12m-2a	
Polonia		2-8m, 8m-19a	No está financiada

*Bulgaria, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Hungría, Letonia, Lituania, Malta, Noruega, República Checa, Rumanía y Suecia no la han incluido en su calendario hasta la fecha⁶⁶

Fuente: ECDC.

En los últimos años, algunos países que vacunaban con MenC están modificando el número de dosis administradas y/o cambiando la vacunación por MenACWY, debido a un aumento de casos producidos por MenW (ver apartado 3.3.3). Así, en el año 2015, el Reino Unido modificó el programa de vacunación frente a MenC, reemplazando la dosis de los 13-14 años por una dosis de MenACWY⁶⁷. En 2016, retiró la dosis de MenC administrada a los 3 meses, manteniendo la dosis de los 12 meses y la de los 13-14 años con MenACWY, que es el esquema que se mantiene actualmente. Estos cambios han ido acompañados de un ligero aumento del número de casos de EMI por MenC tanto en niños como en mayores, en la temporada epidemiológica 2016-2017, si se compara con los años previos. Esto podría deberse a la retirada de la dosis de MenC de los 3 meses al introducir en 2015 la vacunación frente a MenB⁶⁸.

En 2001, Luxemburgo incluyó en su calendario de vacunación la vacunación MenC a los 13 meses, observándose a continuación un descenso importante de los casos de EMI. En mayo de 2018 tras revisar su programa de vacunación, recomienda una dosis de recuerdo entre los 15 y 16 años⁶⁹.

Desde el año 2002, Holanda vacunaba frente a MenC a los 14 meses de edad. El número de casos de EMI por este serogrupo se mantiene muy bajo y estable desde el inicio de la vacunación. En mayo del año 2018, se sustituyó la vacunación MenC por una dosis de MenACWY a los 14 meses y, debido al aumento de casos de MenW, desde octubre del 2018 se administra una dosis de recuerdo a los 14 años con MenACWY⁷⁰.

En Irlanda, desde la introducción de la vacunación frente a MenC en el año 2000, el número de casos de EMI por MenC se redujo, manteniéndose a niveles bajos entre 2003 y 2014. En el año 2014 se introdujo la vacunación en adolescentes (12-13 años de edad). Además, se recomienda la vacunación de cualquier persona <23 años que no haya recibido una dosis después de los 10 años de edad⁷¹. Desde el año 2014 se observa un aumento en el número de casos de EMI por MenC (6 casos en 2014, 11 en 2015, 22 en 2016 y 30 en 2017). La mayor parte de los casos notificados en 2017 son personas sin vacunar (76,7%), sobre todo menores de 5 años (8 de 30 casos) y mayores de 20 años (16 de 30 casos)⁷².

En general, la inclusión de la vacuna MenC en los programas de vacunación ha tenido impacto en la incidencia de la enfermedad causada por serogrupo C, observándose un descenso que varía en función del programa de vacunación y la estrategia de implementación de cada país³¹.

En el Informe Epidemiológico Anual para 2016 realizado por el ECDC³², el 16% (485/3.031) de los casos de EMI fueron por MenC. En los países que no incluyen esta vacuna en su programa de vacunación este porcentaje se eleva al 21% mientras que es del 15% en los que sí la incluyen. Debe tenerse en cuenta que

la situación epidemiológica de los países que no habían introducido la vacunación era diferente, con menor incidencia de EMI. En todos los países, independientemente de la inclusión de la vacuna en el programa de vacunación, la tasa de notificación de serogrupo C es baja (0,10 casos por 100.000 habitantes)³².

La captación y vacunación de cohortes de población adolescente y joven permitió establecer protección comunitaria y controlar la EMI antes y de manera más duradera^{73,74,75}.

En algunos países también se está observando un ligero aumento en el número de casos de MenC en las últimas temporadas epidemiológicas, como Inglaterra³⁷ e Irlanda⁷².

Otros países

La situación es semejante a la de países de la UE, de manera que algunos de ellos incluyen la vacunación con MenC en su programa de vacunación y otros MenACWY. En EEUU, se recomienda la vacunación con MenACWY a los 11-12 años desde el año 2005⁷⁶ y una dosis de recuerdo a los 16 años desde el año 2013⁷⁷. No se recomienda la vacunación MenC en población infantil.

En Canadá se recomienda la vacunación sistemática con vacunas MenC desde el año 2001⁷⁸. La pauta de vacunación se ha revisado en cuatro ocasiones, modificando el número de dosis y las edades de administración^{79,80,81,82}. Actualmente, se recomienda una dosis de MenC a los 12 meses y una dosis de Men C o MenACWY a los 12 años dependiendo de la epidemiología de la enfermedad⁸³. Desde la introducción de la vacunación ha habido un descenso de incidencia de MenC en todos los grupos de edad, sin evidencia de reemplazo por otros serogrupos⁸⁴.

En Australia se recomienda la vacunación MenC desde el año 2003 con una dosis a los 12 meses⁸⁵. Desde la introducción de la vacunación sistemática la tasa global de EMI ha descendido un 99%, de 225 casos en 2002 a 14 casos en 2017, la mayoría (71%, 10/14) en grupos de edad no vacunados. Desde 2016, predominan los casos de EMI por MenW (139 casos en 2017), con un incremento en menores de 10 años desde 2015⁸⁶. En 2017, debido al aumento de casos de MenW, se sustituyó la vacuna MenC por MenACWY a los 12 meses y se añadió una dosis de recuerdo a los adolescentes (15-19 años)^{87,88}.

3.2.4. Conclusiones

1. Las vacunas conjugadas frente a MenC han mostrado ser muy efectivas y seguras para el control de la EMI por este serogrupo.
2. El programa de vacunación sistemática frente a MenC se introdujo en el calendario de vacunación infantil en España en el año 2000. Desde 2014, se utiliza una pauta con tres dosis a los 4 meses, 12 meses y 12 años de edad. Desde el comienzo del programa se han alcanzado altas coberturas de vacunación, sobre todo en primovacunación y primera dosis de recuerdo. Es necesario mejorar las coberturas de vacunación de la segunda dosis de recuerdo en algunas CCAA.
3. El aumento de la incidencia por MenC en las últimas temporadas epidemiológicas, sobre todo en población adulta y mayor (≥ 20 años), puede reflejar una pérdida de la protección comunitaria.
4. En los países de nuestro entorno, la vacuna MenC está incluida en dieciséis de los treinta y un que integran la UE/EEE, mayoritariamente a partir de los 12 meses de edad, aunque cinco países vacunan por debajo de los 12 meses de edad. En todos los países con programa de vacunación se ha observado un importante impacto en la EMI por MenC, variable en función de la estrategia establecida.
5. En algunos países de nuestro entorno se está observando también un ligero aumento de EMI por MenC, como en Inglaterra en lactantes y en Irlanda en lactantes y en mayores. Algunos países están sustituyendo dosis del programa de vacunación de MenC por MenACWY, debido a un aumento de casos por MenW.

3.3. Características de las vacunas MenACWY

Para la elaboración de este apartado se realizaron búsquedas bibliográficas sobre inmunogenicidad, eficacia efectividad (fallos vacunales) y seguridad de las vacunas en PubMed. Se revisó la información

publicada buscando la concordancia de los ensayos clínicos con la información publicada por la EMA y disponible en las fichas técnicas de las vacunas. Además, se revisaron las páginas web de los países y Agencias de Salud Pública de los países de nuestro entorno, encontrándose dos excelentes revisiones en Canadá.

3.3.1. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas disponibles en España

La inmunogenicidad de las vacunas MenACWY se ha medido utilizando la misma metodología que con las vacunas MenC frente a los 4 serogrupos incluidos en las mismas, es decir, mediante ABS con complemento humano (ABSh) o de conejo (ABSr)⁸⁹. Los ensayos clínicos citados sobre inmunogenicidad forman parte del dossier presentado a la EMA para la autorización de las vacunas y para la modificación de las FT.

Población infantil de 6 semanas a 23 meses de vida

Aunque la vacuna MenACWY-CRM197 (Menveo) está autorizada con la indicación a partir de 2 años de edad en la UE, en EEUU sí está indicada para este grupo de edad.

1. MenACWY-CRM197

Dos ensayos clínicos compararon la pauta de primovacunación con dos o tres dosis en el primer año de vida; en uno de ellos tras la primovacunación con tres dosis, entre el 89 y 98% de los niños alcanzaron títulos ABSh $\geq$ 1:8 frente a los cuatro serogrupos; se demostró la no inferioridad respecto al título medio de anticuerpos de la pauta de dos frente a la de tres dosis⁹⁰. La respuesta a la dosis de recuerdo fue excelente con ambas pautas. Un segundo ensayo clínico fase IIb realizado en EEUU y Canadá⁹¹, comparó la pauta de tres y cuatro dosis observándose como resultado a los 13 meses que entre el 88 y 100% de los vacunados con tres o cuatro dosis alcanzaron valores seroprotectores (ABSh $\geq$ 1:8). Se cumplió el criterio de no inferioridad de la pauta de tres respecto a la de cuatro dosis.

Otros dos ensayos evaluaron la pauta de primovacunación con tres dosis y recuerdo. En uno de ellos⁹², se evaluó la inmunogenicidad tras la cuarta dosis, alcanzándose títulos de ABSh $\geq$ 1:8 frente a los serogrupos A, C, W e Y en el 89, 95, 97 y 96% de los vacunados. En otro ensayo fase III realizado en EEUU, Colombia y Argentina⁹³, los resultados fueron similares a los anteriores con títulos ABSh $\geq$ 1:8 alcanzados para los cuatro serogrupos entre el 94% y 100% de los vacunados con cuatro dosis y entre el 67% y 97% tras la serie primaria de tres dosis. Los títulos de anticuerpos fueron mayores después de la cuarta dosis al compararlo con una dosis única administrada a los 12 meses.

En el trabajo de Tregnaghi comentado anteriormente⁹⁰ se evaluó una pauta de dos dosis durante el segundo año de vida; la respuesta fue excelente alcanzando valores ABSh $\geq$ 1:8 para los cuatro serogrupos en al menos el 97% de todos los vacunados.

2. MenACWY-TT

Dos ensayos clínicos han comparado la vacuna MenACWY-TT (Nimenrix) con la vacuna monocomponente frente al MenC en este grupo de edad. El primero, comparó la inmunogenicidad de la primovacunación con MenACWY-TT y MenC demostrándose la no inferioridad de la misma respecto al serogrupo C, observándose además niveles de ABSh $\geq$ 1:4 y ABSh $\geq$ 1:8 superiores al 90% para los serogrupos W e Y⁹⁴. No se observó una ventaja de la pauta de primovacunación con tres dosis respecto a la de dos, por lo que finalmente la indicación es de dos dosis. Tras la dosis de recuerdo a los 12 meses se registró un aumento importante del título de anticuerpos, con niveles de protección >99%.

El segundo ensayo comparó esta vacuna en niños de 12 a 23 meses con la vacuna MenC-CRM197⁹⁵. A los 42 días de la vacunación, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune frente al serogrupo C de la vacuna MenACWY-TT (proporción de ABSr $\geq$ 1:8 del 99,7% y el 97,5% respectivamente), observándose una alta inmunogenicidad en el resto de serogrupos (proporción de ABSr $\geq$ 1:8 del 99,7-100% para A, W e Y).

Un ensayo clínico fase II realizado en EEUU⁹⁶ evaluó la posología de la vacuna comparando dos grupos a los que se les administró una única dosis a los 12 meses frente a otro vacunado con dos dosis (9 y 12 meses). Aunque la proporción de seroprotección al mes de la vacunación (ABSh $\geq$ 1:8) era menor con una dosis para MenW y MenY, al año se observó una protección del 89,4% y 80,9%,

respectivamente. La protección al año de la vacunación se comprobó adecuada con la pauta de una y dos dosis.

Los resultados de inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT en varios ensayos clínicos muestran que la administración de una única dosis entre los 12 y 23 meses es suficiente para obtener una alta respuesta inmune frente a los cuatro serogrupos^{86,97}

Comparando la inmunogenicidad de ambas vacunas MenACWY en un ensayo clínico fase II realizado en Italia⁹⁸ (una dosis a 12-15 meses), se observa que un mes tras la administración en el segundo año de vida es comparable en ambos grupos para todos los serogrupos, siendo alta la persistencia de anticuerpos a los 6 meses en ambas. La proporción de vacunados con título ABSh $\geq$ 1:8 para los serogrupos W e Y fue de entre el 40% a 70% al mes de la vacunación aumentando hasta más del 80% para ambas vacunas a los seis meses⁹⁶.

3. Resumen inmunogenicidad en población infantil de 6 semanas a 23 meses

Ambas vacunas presentan una buena inmunogenicidad durante el primer año de vida tras una pauta de primovacunación de dos o de tres dosis. Antes de la dosis de recuerdo se observa un descenso del título de anticuerpos protectores, especialmente en el caso de la vacuna MenACWY-CRM197. Ambas vacunas presentan una buena respuesta entre los 12 y 24 meses.

La vacuna MenACWY-TT presenta estudios comparativos tanto con la vacuna MenACWY-CRM197 como con la vacuna monocomponente frente al MenC.

Población infantil de 2 a 10 años de vida

1. MenACWY-CRM197

Un ensayo clínico fase III llevado a cabo en EEUU comparó la inmunogenicidad y la persistencia de la respuesta al año de una pauta con una o dos dosis en menores de 2 a 10 años⁹⁹. Al mes de la segunda dosis la respuesta fue no inferior en el grupo de una dosis respecto al de dos; en conjunto entre el 90% y 99% de los vacunados con dos dosis y entre el 65% y 96% de los que recibieron una dosis presentaron títulos ABSh $\geq$ 1:8. Al año de la vacunación entre el 41% y el 91% de los vacunados con 1 dosis y entre el 61 y el 94% del grupo de 2 dosis presentaron títulos ABSh $\geq$ 1:8 para los serogrupos C, W e Y.

La pauta de una o dos dosis también se evaluó en un ensayo fase III realizado en EEUU en el que se comparó la vacuna MenACWY-CRM197 con Menactra en niños de 2 a 10 años¹⁰⁰. En concreto, en niños de 2 a 5 años se compararon dos pautas de vacunación con MenACWY-CRM197 (una o dos dosis) presentando el estudio un tercer grupo vacunado con una dosis de Menactra; en el grupo de 6 y 10 años solo se administró una dosis de cada vacuna. Al mes de la vacunación se cumplieron los criterios predefinidos de superioridad de la vacuna MenACWY-CRM197 respecto a los serogrupos W e Y en los dos estratos de edad, respecto al serogrupo C se cumplió el criterio de no inferioridad. El porcentaje de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:8 fue mayor en los vacunados con 2 dosis en el grupo de 2 a 5 años (superior al 90% en todos los serogrupos frente a 70-90% en los vacunados con una dosis), aunque el porcentaje de vacunados con título ABSh $\geq$ 1:8 era mayor en los vacunados con MenACWY-CRM197 respecto a Menactra, solo se observaron diferencias importantes para el serogrupo Y (60% frente a 78%).

Varios estudios han evaluado la inmunogenicidad con una sola dosis en este grupo de edad. En un ensayo fase III realizado en Taiwán en niños y adolescentes de 2 a 18 años¹⁰¹, al mes de la vacunación la proporción de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:8 fue de 96%, 96% y 82% para los serogrupos C, W e Y respectivamente. No se observaron diferencias significativas en el grupo de 2 a 10 años respecto al de 11 a 18 años de edad.

Otro ensayo fase III realizado en India¹⁰² evaluó la respuesta a esta vacuna en todos los grupos de edad (2 a 75 años). En el grupo de 2 a 10 años el porcentaje de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:8 para los serogrupos C, W e Y fue del 92%, 95% y 83% respectivamente; en el de 11 a 17 fue del 97%, 95% y 95% y en el de 19 a 75 años del 97%, 97% y 93%.

2. MenACWY-TT

Un ensayo clínico realizado en Europa comparó la vacuna MenACWY-TT con una vacuna monocomponente frente al MenC (MenC-CRM197) en este grupo de edad¹⁰³. Se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune respecto al MenC medida mediante ABSr. Al mes de la vacunación

≥99,3% de los niños que recibieron MenACWY-TT presentaron títulos $\text{ABSr} \geq 1:128$ para los cuatro serogrupos.

Un ensayo clínico fase III comparó la inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT con la vacuna MenACWY-PS (polisacárida, Mencevax)¹⁰⁴. Los criterios fijados de no inferioridad se cumplieron al medir los títulos de anticuerpos con ABSr . La proporción de vacunados con MenACWY-TT que presentaron títulos $\text{ABSr} \geq 1:128$ fueron superiores al 99% en los cuatro serogrupos.

3. Resumen inmunogenicidad niños de 2 a 10 años:

En este grupo de edad se observa una adecuada respuesta inmune con una sola dosis aunque el porcentaje de seroprotección es mejor (especialmente con la vacuna MenACWY-CRM197) en el grupo de edad de 5 a 10 años. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las técnicas empleadas para evaluar la inmunogenicidad en los diferentes ensayos clínicos no son totalmente comparables al utilizar sueros de distinto origen (humano y conejo).

Adolescentes de más de 10 años y adultos

1. MenACWY-CRM197

La inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-CRM197 en este grupo de edad se evaluó comparándola con vacuna polisacárida, con vacuna MenACWY-TD (Menactra) y con placebo.

Un ensayo clínico fase II realizado en adolescentes de 11 a 17 años comparó la inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-CRM197 con la vacuna MenACWY-PS¹⁰⁵. Un mes tras la vacunación se observó una proporción de vacunados con $\text{ABSh} \geq 1:4$ mayor en la vacuna conjugada para los serogrupos A, C e Y no siendo inferior para MenW (entre el 84% y 100% para todos los serogrupos en los vacunados con MenACWY-CRM197). A los 12 meses la proporción de vacunados con $\text{ABSh} \geq 1:4$ fue mayor para los serogrupos C, W e Y (>80%).

Dos trabajos compararon la inmunogenicidad con la vacuna MenACWY-TD. Un ensayo fase III¹⁰⁶, comparó la inmunogenicidad en 2.180 adolescentes de 11 a 18 años. Al mes de la vacunación la proporción de vacunados con $\text{ABSh} \geq 1:8$ fue superior en los vacunados con MenACWY-CRM197 para los serogrupos A, W e Y (75%, 96% y 88% respectivamente), cumpliéndose el criterio de no inferioridad para el serogrupo C (84% de los vacunados con MenACWY-CRM197). Un segundo ensayo fase III¹⁰⁷ realizado con adultos de 19 a 55 años a los que se administró una dosis de vacuna MenACWY-CRM197 o MenACWY-TD. La vacuna MenACWY-CRM197 cumplió los criterios de superioridad respecto a los serogrupos C, W e Y y los criterios de no inferioridad para los cuatro serogrupos.

Finalmente, la inmunogenicidad se midió frente a placebo en un ensayo fase III realizado en Corea¹⁰⁸ con 450 personas de 11 a 55 años. Al mes de la vacunación se observaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ en el 79%, 99%, 98% y 94% de los vacunados para los serogrupos A, C, W e Y con MenACWY-CRM197, respectivamente.

2. MenACWY-TT

Tres estudios han evaluado la inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT frente a la vacuna polisacárida en este grupo de edad. En un primer ensayo realizado en población de 10 a 18 años¹⁰⁹, los vacunados con MenACWY-TT cumplieron el criterio de no inferioridad, presentando el 99,6% títulos $\text{ABSr} \geq 1:128$ un mes tras la administración de la vacuna conjugada. Se demostró que una sola dosis de la vacuna es inmunógena en adolescentes.

Un segundo ensayo fase III realizado en población adulta (n=1.247) de 18 a 55 años¹¹⁰ demostró la no inferioridad de la vacuna conjugada, con títulos seroprotectores en el 80,1%, 91,5%, 90,2% y 87% frente a los serogrupos A, C, W e Y, respectivamente.

Finalmente, la respuesta en mayores de 56 años se evaluó en un ensayo fase IIb realizado en Líbano comparando con vacuna polisacárida¹¹¹. En un total de 400 adultos de entre 56 y 103 años (edad media 64,2 años), se observó un título $\text{ABSr} \geq 1:128$ para todos los serogrupos en al menos el 93,2% de los vacunados. La respuesta inmune tendió a ser menor en los vacunados de más de 65 años respecto al grupo de 56-65 años.

Un estudio realizado en Holanda¹¹² evaluó la edad idónea para vacunar a adolescentes, comparando la administración de una dosis a los 10, 12 y 15 años. Un año tras la vacunación se observó mayor título de anticuerpos frente al serogrupo W en los vacunados a los 12 y 15 años respecto a los vacunados a

los 10 años. La persistencia de la protección individual aumenta con la edad, considerando los 12 o 15 años como edad más idónea respecto a la de 10 años para la primovacuna en adolescentes.

3. Resumen inmunogenicidad adolescentes de más de 10 años y adultos

En este grupo de edad se observa una respuesta óptima con una sola dosis.

Persistencia de la respuesta a la primovacuna y la dosis de recuerdo

1. MenACWY-CRM197

En niños vacunados con MenACWY-CRM197 (entre los 2-5 años con dos dosis o una dosis entre 6-10 años)¹¹³ se evaluó la persistencia de anticuerpos a cinco años, así como la respuesta a una dosis de recuerdo. Se observó un descenso en el título de anticuerpos, manteniendo títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ en el 32-57% de las personas para MenC, 74-83% para W y 48-54% para MenY. Se demostró respuesta protectora a la dosis de recuerdo para todos los serogrupos. Aproximadamente la mitad de los niños vacunados entre 2 y 10 años mantuvieron protección frente a los serogrupos C, W e Y a los cinco años.

La persistencia de la respuesta en adolescentes se evaluó en tres estudios. Un primer ensayo fase III desarrollado en EEUU evaluó la persistencia a cinco años en dos grupos de adolescentes a los que se les vacunó con una dosis de recuerdo tres años después de la vacunación inicial con MenACWY-CRM197 o MenACWY-TD¹¹⁴. Entre el 59 y 82% de los vacunados con MenACWY-CRM197 y el 54-73% de los vacunados con MenACWY-TD presentaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ para los cuatro serogrupos. Con ambas vacunas fue menor el porcentaje de vacunados con títulos protectores para el serogrupo A. Dos años después de la dosis de recuerdo el 77-100% de los vacunados presentaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ para todos los serogrupos, independientemente de la vacuna utilizada inicialmente.

Un segundo ensayo realizado en EEUU evaluó la persistencia de la respuesta a 22 meses tras haber recibido la vacunación entre los 11 y 18 años. En los vacunados con MenACWY-CRM197 se observó un porcentaje de vacunados con títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ del 62%, 84% y 67% para los serogrupos C, W e Y, respectivamente¹¹⁵.

Finalmente, un ensayo fase II midió la persistencia a 5 años en adolescentes vacunados con una dosis entre los 11 y 18 años de edad, observándose $\text{ABSh} \geq 1:8$ frente al serogrupo W en el 72% de los vacunados y frente a los serogrupos C e Y en 76%¹¹⁶.

2. MenACWY-TT

Varios ensayos clínicos han evaluado la persistencia y el efecto de una dosis de recuerdo en los vacunados entre 12 y 23 meses. Un ensayo clínico multicéntrico realizado en EEUU evaluó la persistencia a uno, tres y cinco años, así como la administración de una dosis de recuerdo con vacuna MenACWY-TT¹¹⁷. Al quinto año, al menos el 64% de los primovacunados con una dosis y el 74,6% de los vacunados con 2 dosis presentaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ para los serogrupos C, W e Y. Al mes de recibir la dosis de recuerdo todos los primovacunados presentaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ para todos los serogrupos. La única diferencia observada a los 5 años entre los primovacunados con una o dos dosis se observó para el serogrupo W (65,6% frente a 86,1%).

Otro ensayo realizado en Finlandia¹¹⁸ evaluó la inmunogenicidad y la persistencia de anticuerpos, así como la respuesta a una dosis de recuerdo administrada cuatro años después de la primovacuna realizada en el segundo año de vida. El estudio original administró de forma aleatoria una dosis de vacuna MenACWY-TT o MenC-CRM197. Se evaluó la inmunogenicidad a los 3 y 4 años, así como al mes y 12 meses después de la administración de una dosis de recuerdo con la misma vacuna utilizada para la primovacuna. Los vacunados con MenACWY-TT presentaron títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ en el 40,4%, 49,3% y 58,2% (serogrupos C, W e Y). En los vacunados con vacuna monovalente, el 46,9% presentó títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ frente al serogrupo C. Después de la dosis de recuerdo al menos el 99,5% presentaron títulos $\geq 1:8$ frente a todos los serogrupos. Un año después de la dosis de recuerdo el porcentaje de vacunados con títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ fue de al menos el 95,5% para todos los serogrupos. Se observa una persistencia moderada de la protección especialmente para los serogrupos C, W e Y así como una excelente respuesta tras la dosis de recuerdo.

Un tercer trabajo desarrollado en Finlandia evaluó la persistencia a 5 años en niños vacunados con MenACWY-TT entre los 12 meses y 10 años¹¹⁷. La persistencia de títulos $\text{ABSh} \geq 1:8$ a los 5 años en los niños vacunados en el segundo año de vida fue del 77,6%, 34,7% y 42,9% para los serogrupos C, W e Y, respectivamente. En el grupo de 2 a 11 años de edad se observó una persistencia de anticuerpos

(ABSR $\geq$ 1:8) a los 5 años tras la vacunación que osciló entre el 78,6 para los serogrupos W e Y y el 90,8% para los serogrupos A y C.

Además del trabajo citado anteriormente, la persistencia en los vacunados entre los 2 y 10 años de vida se evaluó en un ensayo clínico⁸⁹ a los 5,7 años de la primovacuna con una dosis de MenACWY-TT o MenC-CRM197. Previamente a la administración de una dosis de recuerdo, se observó que el 39,4% de los que recibieron la vacuna tetravalente y el 65,5% de los que recibieron la vacuna MenC presentaron títulos ABSR $\geq$ 1:8 frente al serogrupo C. Respecto a los serogrupos A, W e Y se observaron títulos ABSR $\geq$ 1:8 en el 52,7-87,9%. Al mes de la dosis de recuerdo con MenACWY-TT todas las personas previamente primovacunadas alcanzaron valores ABSR $\geq$ 1:8. No se ha encontrado información de la comparación de la persistencia de MenACWY-TT con respecto a MenC-TT tras la vacunación en la infancia.

Un ensayo clínico realizado en el Reino Unido¹¹⁹ evaluó la respuesta a una dosis de recuerdo administrada a los 16-19 años con vacuna MenACWY-TT o MenACWY-CRM197. Estas personas habían sido previamente primovacunados entre los 3 y 6 años con vacuna MenC-CRM197 o MenC-TT. Se evaluaron los títulos de anticuerpos antes de la administración de la dosis de recuerdo, así como al mes, 6 y 9 meses de la misma. Antes de la dosis de recuerdo la persistencia de anticuerpos frente al serogrupo C, único serogrupo frente al que estaban primovacunados, se observó en el 24% y 42% (vacunas MenC-CRM197) y del 53% (MenC-TT) de los participantes. Después de la dosis de recuerdo se comprobó que ambas vacunas consiguieron títulos protectores para todos los serogrupos en la mayoría de los adolescentes ($\geq$ 98% al mes y $\geq$ 90% a los 9 meses).

Cuatro trabajos evaluaron la persistencia en adolescentes. Un primer ensayo realizado en EEUU comparó la inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT con la vacuna MenACWY-TD, evaluando la persistencia a 1, 3 y 5 años en adolescentes y jóvenes de 10 a 25 años vacunados con una dosis¹²⁰. Al quinto año, al menos el 79,5% de los vacunados con cualquiera de las dos vacunas presentaron títulos de ABSH $\geq$ 1:8 para los serogrupos C, W e Y. Tras la administración de una dosis de recuerdo al quinto año la respuesta en los previamente vacunados fue de al menos $\geq$ 85,7% para todos los serogrupos. En dos estudios se evaluó la persistencia de inmunidad tras una dosis de MenACWY-TT a los 7 y 10 años de la primovacuna^{121,122}. El porcentaje de personas vacunadas entre los 11 y 55 años, que mantiene títulos ABSR $\geq$ 1:8 se mantiene estable durante el periodo y por encima del 75% para los serogrupos A, C e Y y por encima del 50% para el serogrupo W¹²¹. Entre las personas vacunadas entre los 1 y 10 años de edad, aquéllos vacunados $\geq$ 2 años de edad tuvieron los títulos ABSR $\geq$ 1:8 más elevados para todos los serogrupos y más del 94% de las personas tuvieron títulos ABSR $\geq$ 1:8 a los 10 años de la primovacuna para todos los serogrupos¹²². La respuesta a una dosis de recuerdo con MenACWY-TT a los 10 años de la primovacuna obtuvo respuesta protectora en $\geq$ 98% de los vacunados¹²¹.

Un ensayo fase III realizado en India y Filipinas evaluó la persistencia a 5 años en el grupo de adolescentes de 11 a 17 años comparando MenACWY-TT con vacuna polisacárida¹²³. La persistencia de títulos ABSR $\geq$ 1:8 en los vacunados con esa misma vacuna fue superior al 86% para todos los serogrupos.

3. Resumen persistencia de la respuesta y dosis de recuerdo

Se observa que la persistencia de la respuesta a la primovacuna mejora con la edad. En las personas vacunadas con 10 o más años de edad se observa una persistencia a los 5 años tras la vacunación de al menos el 70% para los serogrupos C, W e Y.

Coadministración

Diferentes ensayos clínicos han evaluado la administración de estas vacunas junto con las diferentes vacunas del calendario infantil, de adolescentes y con vacunas de uso habitual en viajeros^{90,91,92,93,94,95,96,97}. En los diferentes estudios se han observado interferencias negativas en las respuestas inmunes, especialmente para la pertactina y las fimbrias de las vacunas acelulares frente a la tosferina y para los serotipos 3, 5, 6B y 19A de las vacunas conjugadas frente a neumococo. No obstante, estos hallazgos no son constantes en todos los estudios y se desconoce la posible repercusión clínica.

3.3.2. Seguridad de las vacunas MenACWY

Se han realizado diferentes ensayos clínicos en los que se evalúa el perfil de seguridad de estas vacunas en diferentes grupos de edad. En general, se ha observado un buen perfil de seguridad con las vacunas MenACWY, similar al observado con las vacunas MenC.

1. MenACWY-TT

En términos generales, el perfil de reactogenicidad local y sistémica de la vacuna MenACWY-TT (Nimenrix) es similar a observada en otras vacunas administradas en la infancia: vacunas conjugadas MenC, vacuna conjugada frente a neumococo de 13 serotipos, vacuna conjugada frente a neumococo de 10 serotipos y vacuna combinada hexavalente en edades pediátricas y MenACWY-PS y hepatitis A y B en otras edades. En general, se observa mayor reactogenicidad local y sistémica a menor edad en la infancia, disminuyendo posteriormente a medida que aumenta edad^{94,95,97,103,109,110,111, 124,125,126,127,128,129}.

Se observó mayor aparición de síntomas locales y generales en las personas que habían recibido con anterioridad vacuna MenACWY-PS¹¹⁰.

En los 31 días posteriores a la vacunación, las reacciones adversas más comunes fueron síntomas de las vías respiratorias, gastroenteritis, fiebre y rash.

2. MenACWY-CRM197

En general, las reacciones más frecuentes con la vacuna MenACWY-CRM197 (Menveo) observadas a nivel local en todas las edades son dolor, eritema e induración en el lugar de la inyección. Además, en la población infantil de 2 a 10 años se presenta muy frecuentemente somnolencia, irritabilidad, malestar general y somnolencia. En las personas entre 11 y 65 años son cefalea, náuseas y mialgia. Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en menores normalmente persistieron durante uno o dos días y no fueron graves^{90,102,106,130,131}.

En estudios postcomercialización^{132,133} se estudió la aparición de SGB en las 6 semanas posteriores a la vacunación, no encontrándose un mayor riesgo por la vacunación.

3.3.3. Utilización de vacuna MenACWY en la UE y otros países

De manera general, las estrategias actuales de uso de las vacunas MenACWY pueden estructurarse en:

- a) Vacunación en grupos de riesgo, incluyendo indicaciones médicas y laborales.
- b) Vacunación en viajes internacionales:
 - Viajes a zonas epidémicas o hiperendémicas, incluyendo el denominado “cinturón subsahariano de la meningitis”.
 - Peregrinación a La Meca (Hajj, Umra), como vacunación obligatoria.
- c) Vacunación sistemática (calendario de vacunación), en la que se puede distinguir entre:
 - Vacunación infantil, desde el primer año de vida o partir del segundo año de vida.
 - Vacunación en adolescentes.
 - Vacunación mixta: infantil y adolescentes.
- d) Recomendaciones especiales de vacunación en adolescentes, complementarias o no a la vacunación sistemática:
 - Nuevos estudiantes que se incorporan a la Universidad.
 - Asistencia a fiestas y eventos.

En este apartado se han revisado las estrategias de vacunación sistemática con vacuna MenACWY establecidas en los calendarios oficiales de vacunación de los países que la han incluido, aunque para algún país (Noruega), se indican algunas recomendaciones no sistemáticas pero dirigidas a población general. No se ha contemplado la vacunación en grupos de riesgo ni en viajeros internacionales.

Para intentar una aproximación exhaustiva, se ha realizado una primera búsqueda en los repositorios de calendarios de vacunación notificados, tanto de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³⁴ como del

ECDC⁶⁶, para las vacunaciones frente a meningococo. De esta búsqueda, se han seleccionado los países en los que consta la vacunación sistemática con vacuna conjugada MenACWY. Para cada uno de estos países, se han revisado las recomendaciones oficiales de vacunación MenACWY contempladas en sus calendarios oficiales de vacunación, mediante la información recogida en las webs oficiales de los Ministerios o Institutos de Salud de cada país. En los casos en que estas páginas no estuvieran disponibles en inglés o en algún idioma más asequible (francés, italiano), se utilizó la traducción de Google al español de la página.

Se han revisado además las recomendaciones de vacunación de algunos países relevantes, aunque no estuvieran recogidos en la búsqueda anterior, lo que ha permitido detectar una recomendación de última hora en Australia (no incluida aún en los calendarios de vacunación notificados a la OMS). También se revisaron los países mencionados en algunas revisiones sistemáticas de vacunación frente a meningococo^{135,136}.

En total, hasta noviembre de 2018 se han encontrado dieciséis países que recomiendan la vacunación sistemática con vacuna MenACWY en sus calendarios oficiales de vacunación, incluyendo a Suiza, que la incorporó en noviembre de 2018. Esta lista incluye siete países de Europa (Austria, Grecia, Holanda, Italia, Reino Unido, República Checa y Suiza), cuatro países de América (Argentina, Canadá, Chile y EEUU), tres países de Asia (Arabia Saudí, Armenia y Bahrein), un país de África (Libia) y un país de Oceanía (Australia). Además, se añade un comentario sobre la campaña especial de vacunación en una región de Nueva Zelanda, en niños y adolescentes, como respuesta a un brote local.

Con respecto a las indicaciones de vacunación para la República de San Marino, que en el repositorio de calendarios de vacunación de la OMS indica que se vacuna a los 13 meses y 13 años de edad, la lectura detallada de la documentación oficial¹³⁷ indica que la vacunación con MenACWY solo se aplica a partir de los 14 años de edad y para grupos de riesgo.

Por último, indicar que, en España, la ciudad autónoma de Melilla incluye en su calendario de vacunación infantil una dosis de MenACWY a los 12 años de edad (sustituyendo a la dosis de MenC) desde su última actualización de julio de 2016¹³⁸.

Unión Europea

- **Austria.** Las recomendaciones oficiales de vacunación incluyen un grupo básico de vacunaciones gratuitas (financiadas por el Estado, las provincias y los seguros sociales) y otras recomendaciones que no tienen financiación.

La vacuna MenACWY está incluida en el calendario oficial con una dosis a los 12 años de edad, y está financiada entre los 10 y 13 años de edad¹³⁹. Esta vacunación se incluye como recomendable entre los 14 y 18 años de edad, pero en ese tramo de edad no está financiada^{140,141}.

- **Grecia.** El calendario oficial de vacunación incluye una dosis de MenACWY a los 11-12 años de edad. Además, se incluye una vacunación de rescate, con una dosis en los no vacunados anteriormente, entre los 13 y 18 años de edad¹⁴².
- **Holanda.** En su calendario oficial de vacunación, a partir del 1 de mayo de 2018, la dosis de MenC que se aplicaba a los 14 meses de edad, se sustituye por una dosis de MenACWY^{70,143}. Además, se incluye una dosis de MenACWY a los que cumplan 14 años a partir de esa fecha; no obstante, por problemas de abastecimiento, esta dosis estaba programada para aplicarse a partir de octubre de 2018¹⁴⁴. Además, se anunció que a partir de octubre de 2018 se realizaría vacunación de rescate de los 14 a los 18 años¹⁴⁵.
- **Italia.** El calendario oficial de vacunación incluye una dosis de vacuna MenACWY a los 12-18 años, financiada por el sistema de salud^{146,147}. Es una recomendación oficial de vacunación, pero no se incluye dentro de las vacunaciones obligatorias.
- **Noruega.** La vacuna MenACWY no está incluida en el calendario oficial de vacunación¹⁴⁸. No obstante, se plantea considerar la vacunación frente a meningococo (sin especificar qué vacuna), como una valoración individual, a las personas de 16 a 19 años de edad que vayan a participar en eventos donde haya contacto estrecho entre adolescentes durante varios días (especialmente en eventos festivos con alta ingesta de alcohol, fumadores activos y pasivos, compartir cigarrillos o bebidas y falta de sueño), como en la celebración tradicional de graduación (*russ*), festivales, eventos deportivos, campamentos juveniles, etc¹⁴⁹.

- **Reino Unido.** En su calendario oficial de vacunación, a partir del 1 de septiembre de 2015 se aplica una dosis de vacuna MenACWY a los 14 años de edad, sustituyendo la dosis de MenC que se aplicaba a esa edad¹⁵⁰. Además, se establece una compleja vacunación de rescate (a desarrollar entre 2015 y 2018) centrado en las personas que finalizan la enseñanza preuniversitaria y en las que inician la enseñanza universitaria (a los 17-18 años), manteniendo esta recomendación de vacunación hasta los 25 años de edad¹⁵¹.
- **República Checa.** Desde enero de 2018, se establece la recomendación oficial de vacunación frente a MenB y MenACWY, tanto en niños (de 2 meses a 4 años) como en adolescentes (de 13 a 25 años), según las pautas establecidas por la Sociedad Checa de Vacunología¹⁵², aunque no es una vacunación obligatoria y la vacuna MenACWY no está financiada, las pautas son las siguientes:
 - En <3 meses de edad: una pauta 2+1, con las dos primeras dosis separadas 2 meses y una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad
 - De 3 a 11 meses de edad: dos dosis separadas 2 meses
 - De 1 a 4 años de edad: una dosis
 - De 13 a 25 años de edad: una dosis, preferiblemente entre los 13-15 años de edad
- **Suiza.** A mediados de noviembre de 2018, establece una nueva recomendación de vacunación frente a meningococo, pasando a una vacunación sistemática con vacuna MenACWY, con una dosis a los 24 meses de edad (con vacunación de rescate hasta los 5 años de edad), y otra dosis a los 11-15 años de edad (con vacunación de rescate hasta los 20 años de edad). Estas dosis sustituyen a las dosis establecidas de MenC a los 12 meses y 11-15 años de edad; el retraso a los 24 meses de edad de la primera dosis de MenACWY se debe a que la única vacuna autorizada en Suiza es Menveo y solo está autorizada a partir de los 2 años de edad¹⁵³. Se tenía previsto implantar estas recomendaciones a finales de 2018, y se remarca que se puedan autorizar otras vacunas MenACWY en el país.

América

- **Argentina.** A partir de enero de 2017, en el calendario oficial de vacunación se implanta la vacunación MenACWY en dos grupos de edad: a los lactantes que cumplan 3 meses de edad se les aplica una pauta de tres dosis (2+1), a los 3, 5 y 15 meses de edad, además, se vacuna a los que cumplan 11 años de edad con una dosis^{154,155}.

Según noticias periodísticas de finales de agosto de 2018, desde el inicio de esta estrategia, la vacunación de los 11 años de edad tuvo problemas de implementación por falta de dosis y no se aplicó en muchas zonas y, a finales de agosto de 2018 (año en que aumentaba la necesidad de dosis ya que correspondía implantar la tercera dosis infantil), se decide posponer esta dosis por tiempo indefinido¹⁵⁶.

- **Canadá.** Desde el año 2013, el calendario oficial de vacunación recomienda la vacunación sistemática, con una dosis, a los 12 años de edad, bien sea de MenC o de MenACWY, según se establezca en cada provincia o territorio (según la epidemiología local o consideraciones programáticas)^{83,157}. La Guía de Vacunación de Canadá extiende esta recomendación a adolescentes y adultos jóvenes sanos, de 12 a 24 años de edad¹⁵⁸.

En la actualización de agosto de 2018, esta vacunación se incluye en los calendarios oficiales de vacunación de todas las provincias y territorios excepto dos (Manitoba y Quebec), a las siguientes edades (definidas por el grado escolar)¹⁵⁹:

- 9-10 años (Grado 4) en un territorio (Newfoundland and Labrador).
- 11-12 años (Grado 6) en un territorio (Saskatchewan).
- 12-13 años (Grado 7) en dos territorios (Ontario, Nova Scotia).
- 14-15 años (Grado 9) en seis territorios (British Columbia, Alberta, New Brunswick, Prince Edward Island, Yukon Territory, Nunavut).
- 17-18 años (Grado 12) en un territorio (Northwest Territories), los escolares continúan los estudios fuera del territorio.

- **Chile.** El calendario oficial de vacunación es obligatorio y se incluyó la vacunación con MenACWY en 2014, con una dosis a los 12 meses de edad¹⁶⁰. En octubre de 2012, se había iniciado una campaña especial de vacunación para niños de 9 meses a menores de 5 años de edad^{136,161}.

En el último informe sobre coberturas vacunación de 2017¹⁶², se recogen datos de vacunación con esta vacuna desde 2012 indicando, además, que durante 2013 se usó la vacuna conjugada con toxoide diftérico (Menactra®, no disponible en España) que, para los menores de 2 años, tiene una pauta de dos dosis separadas 3 meses. Se indica también que, a nivel privado, se vacuna a lactantes con vacuna MenACWY-CRM197 (Menveo®) en una pauta 3+1 (2, 4, 6 y 12 meses).

- **Estados Unidos.** Desde 2011, el calendario oficial de vacunación incluye una pauta de dos dosis en adolescentes, con la primera dosis a los 11-12 años de edad y la segunda dosis a los 16 años de edad^{77,163}. Además, se contempla una vacunación de rescate, para los no vacunados en la edad establecida, hasta los 18 años de edad, con una pauta de dos dosis entre los 13 y 15 años de edad (una dosis inicial y una segunda a los 16-18 años, separada, al menos, 8 semanas de la anterior) y con una pauta de una dosis entre los 16-18 años de edad.

Por otro lado, desde 2005⁷⁶ se recomienda la vacunación de todos los estudiantes universitarios de primer año que se alojen en residencias de estudiantes. A partir de esta recomendación, muchas universidades y treinta y seis Estados y el distrito de Columbia, exigen la vacunación con MenACWY a todos los estudiantes¹⁶⁴.

Asia

- **Arabia Saudí.** El calendario oficial de vacunación incluye una dosis de MenACWY, a los 9 y a los 12 meses de edad^{165,166}.
- **Armenia.** Aunque es difícil de confirmar por problemas idiomáticos, y principalmente según información de la OMS, parece que su calendario oficial de vacunación incluye una dosis de MenACWY a los 16-17 años de edad^{167,168}.
- **Bahréin.** En su calendario oficial de vacunación se incluye una dosis de MenACWY a los 2 años de edad^{169,170,171}.

África

- **Libia.** Según el repositorio de calendarios de vacunación de la OMS¹⁷² y una página web no oficial (una empresa libia fabricante de pañales)¹⁷³, parece que en Libia el calendario oficial de vacunación establece una pauta de vacunación con MenACWY de tres dosis, a los 9, 12 meses y 6 años de edad. No se ha conseguido encontrar información específica en la web oficial de su Ministerio de Sanidad (que no parece existir). Dada la situación actual del país, se considera que esta información es muy poco fiable y, en caso de ser correcta, habría dificultades para llevar a cabo esta vacunación.

Oceanía

- **Australia.** En la actualización de julio de 2018, el calendario oficial de vacunación incluye una dosis de MenACWY a los 12 meses de edad, sustituyendo a la dosis de vacuna Hib-MenC que se aplicaba a esa edad (la dosis de Hib pasa a los 18 meses de edad)^{174,175,176}. Algunos Estados amplían esta indicación con una dosis en adolescentes (con una vacuna diferente a la usada en la vacunación infantil, Nimenrix) y/o incluyendo alguna vacunación de rescate:
 - En el Estado de Queensland se incluye una dosis de MenACWY en el año escolar 10 (15-16 años) y para adolescentes de 15 a 19 años¹⁷⁷.
 - En el Estado de Victoria se incluye temporalmente una dosis de MenACWY en el año escolar 10 (15-16 años), hasta finales de 2018¹⁷⁸.
 - El Estado de Australia Occidental incluye un programa temporal de vacunación de rescate infantil entre 13 meses y menores de 5 años (hasta finales de 2018), la vacunación en el año escolar 10 (15-16 años) durante 2018, y vacunación de rescate en adolescentes de 15 a 19 años¹⁷⁹.

- **Nueva Zelanda.** La vacunación MenACWY solo se realiza en una región (Northland, con unos 150.000 habitantes) en forma de campaña especial de vacunación en centros escolares, de 9 meses a 5 años y de 13 a 20 años de edad, entre el 5 y el 21 de diciembre de 2018. Para esta campaña tienen un stock limitado a 20.000 dosis. La web del Ministerio de Salud de Nueva Zelanda señala que esta vacunación es en respuesta a un brote local¹⁸⁰ y su calendario oficial de vacunación (abril 2018) no incluye ninguna vacunación frente a meningococo¹⁸¹.

En la tabla 33 se resumen las estrategias de vacunación utilizadas para la vacunación sistemática con vacuna MenACWY, según la información disponible, diferenciando entre vacunación infantil y adolescente, pauta de vacunación y vacunación de rescate. Se incluye también la pauta de Noruega por tratarse de una indicación en población general, aunque no sea una vacunación sistemática.

Tabla 33. Estrategias de vacunación sistemática con vacuna MenACWY por país

País	Infantil	Adolescente	Pauta*	Vacunación de rescate	Notas
Austria	No	12 años	0+0+1	10-18 años	Vacunación rescate financiada en 10-13 años
Grecia	No	11-12 años	0+0+1	13-18 años	
Holanda	14 meses	14 años	0+1+1	14-18 años	Retrasada la dosis adolescente y la vacunación de rescate ⁽¹⁾
Italia	No	12-18 años	0+0+1		No obligatoria
Noruega	No	16-19 años	0+0+1		Valoración individual si asistencia a eventos
Reino Unido	No	14 años	0+0+1	17-25 años	Vacunación rescate en universitarios
República Checa	2, 4 y 12 meses	13-15 años	2+1+1	Hasta 4 años 13-25 años	Vacunación no financiada
Suiza	24 meses	11-15 años	0+1+1	2-5 años 15-20 años	
Argentina	3, 5 y 15 meses	11 años	2+1+1		Suspendida la dosis adolescente ⁽¹⁾
Canadá	No	9-18 años	0+0+1	12-24 años	Edad variable según territorio
Chile	12 meses	No	0+1+0	9 meses - 4 años	Vacunación rescate anterior a la sistemática
EEUU	No	11-12 y 16 años	0+0+2	13-18 años	Vacunación en universitarios
Arabia Saudí	9 y 12 meses	No	1+1+0		
Armenia	No	16-17 años	0+0+1		
Bahréin	2 años	No	0+1+0		
Libia	9 y 12 meses, 6 años	No	1+1+1		Información poco fiable
Australia	12 meses	15-16 años ⁽²⁾	0+1+1	15-19 años ⁽³⁾	

* Esquema: dosis en <12 meses + dosis a los 1-2 años + dosis en niños mayores y adolescentes

⁽¹⁾ Por problemas de abastecimiento

⁽²⁾ En los Estados de Queensland, Victoria y Australia Occidental

⁽³⁾ En los Estados de Queensland y Australia Occidental

Fuente: Elaboración propia

3.3.4. Impacto de la vacunación frente a meningococo ACWY

Para elaborar este apartado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed de artículos publicados a partir del 1 de enero de 2005 sobre la vacunación con MenACWY. Además, se han analizado los datos epidemiológicos y coberturas de vacunación así como las recomendaciones oficiales de vacunación recogidas en las páginas web de Reino Unido, EEUU, Canadá y Chile.

Efecto sobre el transporte nasofaríngeo

Para poder evaluar el impacto de la vacunación frente a meningococo en la población se requiere conocer la dinámica de la infección, donde la colonización nasofaríngea es un requisito previo para la enfermedad invasiva y tiene un papel importante en la transmisión¹⁸². El impacto del transporte nasofaríngeo de MenW en la incidencia de la enfermedad no está todavía claro¹⁸³. Los serogrupos asociados con el transporte nasofaríngeo no están bien definidos, dado que la clasificación de los aislamientos se complica por la falta de cápsula protectora bacteriana en la mayoría de los aislados, lo que no los hace serogrupables por métodos serológicos. Además, los CC asociados con el transporte son más heterogéneos que los asociados con la EMI¹⁸⁴.

El impacto que la vacunación pueda tener en la colonización nasofaríngea es clave para la obtención de protección indirecta en no vacunados, y por tanto para la protección comunitaria. Para que estos efectos puedan apreciarse, habitualmente se necesitan varios años de vacunación sistemática con altas coberturas. La protección comunitaria con estas vacunas es más notable cuando se realizan campañas de rescate de varias cohortes de población incluyendo a adolescentes y en un corto periodo de tiempo^{185,186,187}. Esto se ha observado tras la introducción de la vacunación conjugada frente a MenC en varios países, como Inglaterra, donde se observó el efecto de la vacunación sobre la prevalencia en el transporte nasofaríngeo (efectividad del 75%) que es específica tanto para el serogrupo C (razón de tasas 0,19), como para el cc11 (razón de tasas 0,06)⁶⁰. También se ha documentado con la vacuna conjugada monocomponente frente a MenA (MenAfriVac®). Después de su utilización en los países africanos del cinturón de la meningitis, no se han notificado casos de EMI por MenA, con una reducción hasta niveles indetectables en el transporte nasofaríngeo de este serogrupo, tanto en personas vacunadas como en no vacunadas, que se ha mantenido en el tiempo^{188,189}.

Este impacto positivo en la reducción de la adquisición en el transporte nasofaríngeo observado con la vacunación frente a MenC y frente a MenA^{60,186,187,189}, hace pensar que la vacunación con las vacunas conjugadas MenACWY, también puedan conferir protección tanto directa como indirecta y, por lo tanto, reducir tanto la incidencia de EMI en las personas vacunadas como en las no vacunadas, por reducción en el transporte nasofaríngeo.

En estudios realizados en población joven, se apreció un efecto positivo de la vacunación MenACWY en el estado de portador nasofaríngeo para los serogrupos combinados CWY^{190,191}. Los ensayos clínicos que evalúan el impacto de la vacunación con MenACWY en el transporte nasofaríngeo son muy escasos¹⁹⁰. En un ensayo clínico controlado de fase III¹⁹⁰, realizado en adultos jóvenes (de 18 a 24 años) para evaluar el impacto de la vacunación con MenACWY-CRM197 en el transporte nasofaríngeo, se observó una reducción en la tasa de transporte de todos los serogrupos en jóvenes vacunados en comparación con los controles. Se observó una reducción en la tasa de transporte para el serogrupo Y del 39,0% (IC95%: 17,3-55,0%) y del 36,2% (IC95%: 15,6-51,7%) para los serogrupos CWY juntos¹⁹⁰. En un estudio realizado en una unidad militar en Polonia¹⁹¹, se apreció un 1,2% de portadores de meningococo (3 casos) entre los soldados vacunados con la vacuna conjugada MenACWY, frente a un 9,6% entre los militares no vacunados (29 aislados). Los serogrupos identificados con mayor frecuencia fueron MenB (9 casos, 28,1%), 7 en militares no vacunados y 2 en militares vacunados, seguido de MenY (8 aislados, 25%) todos en militares no vacunados y MenC (7 aislados, 21,9%) en militares no vacunados. También se han detectado 8 aislados de *N. meningitidis* no serogrupables (25%), 7 en militares no vacunados y 1 en vacunados. Los autores concluyen que la vacunación con MenACWY parece ser un método eficaz para suprimir el transporte de *N. meningitidis*¹⁹¹.

En otros estudios publicados se ha apreciado un impacto limitado de la vacuna conjugada con MenACWY en el transporte de serogrupo W, lo que podría contribuir al aumento sostenido de la enfermedad invasiva por este serogrupo^{192,193}. Un estudio realizado para evaluar la evolución del transporte y el efecto inmediato de la vacunación con MenACWY en estudiantes universitarios de primer año que se incorporan a una universidad inglesa, donde la cobertura de vacunación se sitúa en el 71%, observó que la vacunación tenía escaso impacto en la colonización nasofaríngea por la cepa 2013 de MenWcc11^{192,193}. Esto no se había descrito previamente con MenC o la cepa original de MenWcc11⁶⁰, pero sí se observó un impacto positivo en la colonización por MenY^{192,193}. Podría deberse simplemente a la falta de tiempo entre la vacunación y la incorporación a la universidad, o bien sugerir que MenACWY tiene un menor impacto en el transporte nasofaríngeo de la cepa 2013 MenW. Es fundamental la adecuada tipificación genómica de los casos de EMI para valorar el impacto de la vacunación.

Impacto del uso sistemático en países

En respuesta a un aumento del número de casos de EMI producida por el serogrupo W, aunque también por el serogrupo Y, son varios los países que han incorporado la estrategia de vacunación sistemática con la vacuna MenACWY, dirigida a la infancia temprana, a los adolescentes, o a ambos, con el objetivo de reducir la carga de enfermedad y el transporte nasofaríngeo¹⁹⁴ (tabla 33).

- En Inglaterra desde septiembre de 2015, se recomienda la vacunación sistemática con MenACWY a los 14 años de edad y se extiende hasta los 25 años de edad, realizando el máximo esfuerzo entre los 15 y 19 años¹⁵⁰. Recientemente se ha observado una cobertura de MenACWY de alrededor del 80-85% en jóvenes de 14 a 16 años, 70-80% en 16 a 18 años y hasta el 40% en 18 a 21 años^{195,196}.

Durante la primera temporada del programa de vacunación MenACWY (temporada 2015-2016), a pesar de las bajas coberturas iniciales de vacunación (36,6% en esa primera cohorte), se apreció en los primeros 12 meses de seguimiento una reducción muy importante de hasta el 69% (IC95%: 18-88%) del número de casos por serogrupo W, esperados por el análisis de tendencias. Se registraron 6 casos confirmados de MenWcc11 en esa cohorte, en comparación con los 19,4 casos esperados y no se registró ningún caso en personas vacunadas. Este descenso de casos mayor del esperado con coberturas de vacunación baja, apunta a un posible impacto a nivel de la protección comunitaria³⁴.

Según los últimos datos epidemiológicos publicados³⁵, en las temporadas 2016-2017 y 2017-2018, se ha seguido observando un descenso del número de casos de MenW (193 frente a 225 la temporada anterior); principalmente en el grupo de 15 a 19 años (2015-2016: 20 casos; 2016-2017: 19 casos; 2017-2018: 5 casos) y menos pronunciado en el grupo de 20-24 años (2015-2016: 15 casos, 2016-2017: 12 casos; 2017-2018: 9 casos). Sin embargo, el número de casos notificados por serogrupo W en mayores de 25 años, prácticamente se ha mantenido estable (2016-2017: 139 casos; 2017-2018: 141 casos) y se ha observado un aumento del número de casos notificados en menores de 1 año (2016-2017: 17 casos; 2017-2018: 24 casos). En este tiempo las tasas de incidencia global de EMI se han mantenido estables³⁵. Estos datos indican protección directa en las personas vacunadas y en menor medida en otros grupos de edad.

- En EEUU, desde 2005 se recomienda la vacunación en adolescentes (de 11 a 18 años de edad) con la vacuna MenACWY y desde 2011 se recomienda la administración de una dosis de refuerzo a los 16 años de edad^{197,198,199}, justificado en la duración limitada de la protección de la vacunación con MenACWY-D²⁰⁰. En 2016, la cobertura con al menos una dosis de MenACWY fue del 82% para los adolescentes de 13-17 años y del 39,1% a los 17 años con al menos dos dosis. El descenso de la tasa de incidencia de EMI ha sido notable, desde 0,76 casos/100.000 habitantes en el año 2000 a 0,10 casos /100.000 habitantes en 2017²⁰¹.

Aunque el descenso se ha observado en todos los grupos de edad y para todos los serogrupos, ha sido mayor entre los adolescentes de 11-15 años y para los serogrupos C, W e Y (descenso del 96,8% en el periodo 2011-2017 respecto al periodo 2000-2005)²⁰².

La incorporación de una dosis de refuerzo a los 16 años de edad¹⁹⁸, no influyó significativamente en el descenso del número de casos por MenCWY en el grupo de edad de 11-15 años, pero sí en el grupo de 16-22 años²⁰².

- En Canadá, desde 2013 existe un programa de vacunación frente a meningococo a los 12 años de edad, con rescate a los adolescentes y adultos jóvenes de 12 a 24 años. La utilización de MenACWY no ha sido uniforme en todas las regiones, la edad de recomendación ha sido variable y se desconocen las coberturas de vacunación alcanzadas.

Recientemente se ha notificado en este país un descenso de la tasa global de EMI por todos los serogrupos en adolescentes de 15-19 años, desde 1,67 casos por 100.000 en 2002 (IC95%: 0,97-2,67), a 0,45 casos por 100.000 habitantes (0,15-0,74) en 2017 y en adultos desde 0,48 casos por 100.000 habitantes en 2002 (0,36-0,62) a 0,17 (0,11-0,22) casos por 100.000 en 2017²⁰³.

Los casos por el serogrupo W y el serogrupo Y notificados son esporádicos en el grupo de 5-19 años de edad y en adultos. Sin embargo, en niños de 0 a 4 años de edad, la incidencia de EMI por serogrupo W e Y ha descendido a lo largo del periodo (2002-2017). La incidencia por serogrupo W de 0,68 casos por 100.000 (0,25-1,41) en 2002, ha descendido a 0,21 (0,03-0,47) en 2017 y por serogrupo Y de 0,23 casos por 100.000 (0,03-0,82) en 2002 a 0,11 (0,00-0,33) en 2017. En niños de 5 a 19 años de edad, la incidencia por serogrupo W se ha mantenido sin cambios y el serogrupo Y ha disminuido de 0,29 casos por 100.000 (0,06-0,86) en 2002 a 0,09 casos por 100.000 (0,00-0,29)²⁰³.

- Por otro lado, el número de países con estrategia de vacunación sistemática con MenACWY con exclusividad en la primera infancia es menor (Chile, Arabia, Libia y Bahrein) (tabla 33). Disponemos de algunos datos publicados recientemente, del impacto de la vacunación sistemática en Chile, donde se introdujo la vacunación en octubre de 2012, ante el aumento de casos de EMI por serogrupo W, realizándose una campaña de vacunación de rescate con vacuna MenACWY en niños de 9 meses a 5 años de edad. Desde 2014 se vacuna sistemáticamente a todos los lactantes a los 12 meses de edad, pero sin refuerzo en la adolescencia. Las tasas de cobertura de vacunación en 2016 comunicadas son de 95,7% para menores de 1 año²⁰⁴.

Durante el periodo 2012-2016 se observó un impacto positivo en la incidencia de EMI por serogrupo W en el grupo de edad seleccionado para la vacunación, descendió un 71% en niños de 1-5 años, pero aumentó en adolescentes. No se ha observado una reducción de casos en los no vacunados^{33,194,204}.

Recientemente otros países han implementado la estrategia de vacunación con MenACWY. La vigilancia activa de los casos de enfermedad meningocócica notificados en los países donde está implementada, nos proporcionará en los próximos años más información acerca del impacto de la vacunación.

Impacto en el reemplazo de serogrupos

La población de *N. meningitidis* es antigénica y genéticamente diversa. Esta diversidad se debe frecuentemente a fenómenos de transferencia horizontal de genes y mutaciones cromosómicas espontáneas y también puede ser el resultado de la selección inmune inducida por la vacunación^{205,206}.

Son escasos los estudios publicados que evalúan el impacto de la vacunación MenACWY en los cambios de la estructura de meningococo:

- En EEUU, se han analizado las diferencias en la distribución de serogrupos y las características moleculares de los aislamientos de meningococo en el periodo anterior a la introducción de la vacuna MenACWY (2000-2005), el siguiente a la primera recomendación de la vacunación sistemática en adolescentes (2006-2010)²⁰⁷ y periodo de 2011 a 2015, después de la segunda recomendación de introducir una dosis de refuerzo a los 16 años²⁰⁸. Aunque no se observó reemplazo de serogrupos, se evidenció que algunos aislamientos habían modificado su cápsula, probablemente debido a fenómenos de transferencia genética^{207,208}.
- Recientemente en África Subsahariana, y desde la introducción de campañas masivas de vacunación frente a serogrupo A (MenAfriVac) a personas de 1 a 29 años, se ha notificado un aumento de la incidencia de EMI por serogrupos no A, siendo los serogrupos W, C e Y los más comúnmente aislados. Estos cambios en la distribución de serogrupos enfatizan la posibilidad de fenómenos de reemplazo²⁰⁹.

3.3.5. Conclusiones

1. Las dos vacunas frente a MenACWY presentan adecuada respuesta inmune en los diferentes grupos de edad con la pauta recomendada. Si bien la metodología para evaluar la inmunogenicidad de ambas vacunas es la misma, se utilizan sueros de distinto origen (humano y conejo) por lo que es difícil comparar la respuesta inmune inducida por ellas. La persistencia de la protección en términos de inmunogenicidad depende de la edad de la vacunación y es mejor a mayor edad. En al menos el 70% de las personas vacunadas a los 10 o más años de edad se observa persistencia de la protección a los 5 años.
2. Ambas vacunas presentan un buen perfil de seguridad similar al de otras vacunas de administración sistemática, con mayor frecuencia de reacciones locales y generales leves a menor edad de vacunación, siendo las más frecuentes las reacciones en la zona de inyección.
3. En los países que han incluido la vacunación frente a MenACWY, aunque predominan las estrategias de vacunación en adolescentes centradas en proporcionar una protección poblacional indirecta, al menos cuatro países han optado por una estrategia de vacunación infantil exclusiva y otros cuatro países por una vacunación mixta, infantil y adolescente. Solo tres países han optado por iniciar la vacunación en el primer año de vida. Todos ellos, incluyen, al menos, una dosis en el segundo año de vida, pero la edad concreta de vacunación es variable, con recomendaciones de vacunación a los 12, 14, 15 y 24 meses de edad.

4. La edad de vacunación en adolescentes es también variable, entre los 11 y los 18 años de edad. Si se tienen en cuenta las indicaciones de vacunación de rescate, las recomendaciones de vacunación se extienden bien hasta los 18-19, o incluso hasta los 25 años de edad.
5. En EEUU y el Reino Unido se hace énfasis especial en la vacunación de adolescentes que inician estudios universitarios, condicionados por antecedentes de incidencia relevante o brotes en ese colectivo. La recomendación de vacunación en Noruega, aunque se refiere básicamente al mismo colectivo, se centra más en la convivencia en eventos extraescolares y festivos.
6. Prácticamente todas las pautas de vacunación adolescente se realizan con una sola dosis. Solo EEUU tiene establecida una pauta de dos dosis si la vacunación se inicia entre los 11 y los 15 años de edad.
7. Aunque en algunos países la epidemiología local de la enfermedad explica la estrategia de vacunación elegida (si bien esto no se ha revisado con detalle), en la mayoría de los casos parece que la edad de vacunación está más condicionada por factores programáticos, como las edades ya establecidas de vacunación; o de eficiencia, como las pautas de vacunación en el segundo año de vida que solo requieren una dosis frente a la vacunación en el primer año de vida que necesita más dosis.
8. En los países que ya tenían implementada una vacunación sistemática con MenC, la principal estrategia de vacunación MenACWY ha sido sustituir la última dosis establecida de MenC, bien sea en el segundo año de vida (Australia) o en la adolescencia (Reino Unido). En Suiza, se han sustituido ambas dosis de MenC, en el segundo año de vida y en adolescentes. En Holanda se ha sustituido la dosis en el segundo año de vida y se ha añadido la vacunación en adolescentes.
9. Se ha observado un impacto de las vacunas conjugadas MenACWY en el transporte nasofaríngeo, aunque parece ser menor que con las vacunas conjugadas MenC.
10. En los países en los que se ha introducido la vacunación con vacunas conjugadas MenACWY en respuesta a un aumento de los aislamientos del serogrupo W, se observa impacto positivo en las poblaciones vacunadas, siendo todavía pronto para observar protección comunitaria.

3.4. Vacunas MenB

3.4.1. Introducción

Se encuentran comercializadas en la UE, actualmente, dos vacunas frente a *N. meningitidis* serogrupo B. Una de ellas es la vacuna multicomponente producida en *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante, 4CMenB (Bexsero), que fue objeto de una profunda revisión en 2013 por parte de la Ponencia de Vacunas del CISNS³, y una segunda, recientemente aprobada por la UE, también obtenida mediante ADN recombinante, MenB-fHbp (Trumemba).

En esta sección se actualizan los conocimientos de la vacuna 4CMenB (Bexsero) surgidos desde la revisión de 2013, se describen las características de la vacuna MenB-fHbp (Trumemba) y los datos obtenidos tras su uso en la práctica clínica.

3.4.2. 4CMenB

Antecedentes

En el año 2013 la Comisión Europea autorizó la vacuna recombinante multicomponente frente a *N. meningitidis* serogrupo B (4CMenB, Bexsero) de la compañía Novartis and Diagnostic S.r.l que meses más tarde fue adquirida por GlaxoSmithKline. Dada la relativa baja incidencia de la enfermedad meningocócica, que impide llevar a cabo estudios de eficacia, la vacuna fue autorizada en base a criterios de inmunogenicidad. Ese mismo año la Ponencia de Vacunas finalizó el trabajo de revisión de las características de la vacuna, que concluyó que en la situación epidemiológica de aquel momento, unido a las incertidumbres de la efectividad y de la duración de la protección, no estaba justificada su inclusión en los programas sistemáticos infantiles de vacunación. No obstante, asumió el compromiso de reevaluar la vacuna en función de la evolución de la situación epidemiológica y de la aparición de nuevos datos³.

La vacuna contiene vesículas de membrana externa (VME) de *N. meningitidis* serogrupo B, cepa NZ98/254, utilizada en el brote de enfermedad meningocócica en Nueva Zelanda de 1991 y en Normandía entre 2006 y 2009, que contiene la porina A (PorA) 1.4 como antígeno inmunodominante, más tres lipoproteínas que se expresan en la superficie bacteriana y que han sido obtenidas mediante técnicas de ADN recombinante e identificadas por “vacunología inversa”. Todas ellas están implicadas en la patogenicidad del meningococo²¹⁰. Esta diversidad de antígenos pretende mejorar la protección clínica mediante una “sinergia antigénica”^{211,212} que genera un *cocktail* de anticuerpos frente a las lipoproteínas y especialmente frente a antígenos no PorA que aumentan la respuesta bactericida. Estas se describen a continuación:

- Proteína de unión al factor H del complemento humano (fHbp). Esta proteína la expresan la mayoría de los aislamientos de meningococos en países occidentales²¹³. Según la secuencia aminoácida se identifican dos subfamilias A y B, que en otra terminología se conocen como variantes 2-3 y variante 1, respectivamente. A su vez, cada variante tiene subvariantes con mayor o menor inmunidad cruzada a los anticuerpos inducidos por la variante fHbp incluida en la vacuna, según la distancia antigénica entre ellas. La identidad aminoacídica entre subfamilias (variantes) es alrededor del 63%, mientras que la identidad intrafamiliar oscila entre el 92% y el 100%²¹⁴. La distribución de las variantes difiere geográficamente y por edades. La vacuna 4CMenB contiene la variante 1 y la subvariante 1 (fHbp 1.1). En aislamientos de cepas invasoras de meningococo B en países afines al nuestro entre los años 2000 y 2006, la secuencia génica de fHbp del 70% correspondía a la subfamilia B (variante 1) y el 30% a la subfamilia A (variantes 2-3)²¹³. En España la proporción era ligeramente diferente (A/B: 40,2/59,8), aunque en los menores de 1 año eran más frecuentes los aislamientos de la subfamilia A²¹⁵. En aislamientos más recientes (2009-2010) el gen que codifica la lipoproteína fHbp estaba presente en todos los aislamientos y la proporción entre subfamilias era del 50%¹⁹.
- Proteína de adhesión A (NadA variante 3.1). El gen que codifica esta lipoproteína se encuentra entre un 5% y un 50% de las cepas invasoras de meningococo²¹⁶ y tiene cinco variantes que a su vez engloban diferentes variantes peptídicas. Los anticuerpos generados por la vacuna tienen buena reactividad cruzada con los de las variantes 1, 2 y 3. Su expresión en la superficie bacteriana difiere bajo condiciones in vivo o in vitro²¹⁷, siendo incierto su papel en la cobertura antigénica y en la efectividad de la vacuna²¹⁶. El gen codificador de esta lipoproteína estaba presente en el 34% de los aislamientos españoles analizados en el periodo 2009-2010¹⁹.

- Antígeno de unión a la heparina (NHBA variante 2). Esta lipoproteína la expresan la mayoría de las cepas y dispone de 1.057 variantes peptídicas descritas. La variante incluida en la vacuna puede dar lugar a una respuesta con reacción cruzada frente a otras variantes diferentes. El gen codificador estaba presente en todos los aislamientos españoles analizados en el periodo 2009/2010¹⁹.

La vacuna está indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad invasiva causada por cepas de *N. meningitidis* de serogrupo B en personas de 2 o más meses²¹⁸ con el esquema que figura en el apartado 3.1 (tabla 24).

Vacunación con 4CMenB en España

Tras la autorización de la vacuna 4CMenB (Bexsero) por la Comisión Europea en enero de 2013, se realizó una evaluación con la finalidad de establecer una posible utilización de la vacuna. El 20 de junio de 2013 la Ponencia de Vacunas aprobó el documento “*Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública*”³. En él se concluía que, con la información disponible y la situación epidemiológica, en ese momento no se consideraba justificada la inclusión de la vacuna en el calendario sistemático de vacunaciones. Posteriormente, en abril de 2014 la Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó las recomendaciones de utilización de la vacuna 4CMenB⁴ en personas con riesgo alto de padecer EMI (personas con deficiencia de properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento, personas con asplenia o disfunción esplénica grave y en aquellos con resección quirúrgica programada, personas que han sufrido más de un episodio de EMI y personal de laboratorio) y a casos y contactos en brotes. En junio de 2015, la CSP aprobó la modificación de las recomendaciones, aconsejando la vacunación de las personas que hubieran sufrido un episodio de EMI, independientemente del estado previo de vacunación y en el caso de los contactos estrechos de un caso EMI si además eran personas de riesgo. En el documento “*Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones*”⁶ aprobado por la CSP en julio de 2018, se recomienda la vacunación frente a EMI, además de a los grupos ya especificados, a las personas con déficit de complemento y en personas que hayan sufrido trasplante de progenitores hematopoyéticos.

A pesar de estas recomendaciones, desde el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) se recomienda la vacunación sistemática con MenB para todos los niños a partir de los 2 meses de edad y especialmente a los más pequeños. La pauta de vacunación es a los 2, 4, 6 meses o dos semanas más tarde del comienzo de las vacunas rutinarias para evitar el aumento de la reactogenicidad sistémica, seguidas de una dosis de recuerdo. La dosis de recuerdo entre los 13 y 15 meses de edad. En julio 2018, tras modificaciones de la FT, recomienda la vacunación en lactantes a partir de los 3 meses de edad con pauta 2+1, con un intervalo entre las dosis iniciales de dos meses y modifica los intervalos mínimos entre dosis²¹⁹. Si se comienza la primovacuna antes de los 6 meses, la dosis de recuerdo se pondrá a los 12-15 meses, al menos seis meses después de la última dosis, y preferentemente antes de los 2 años y en niños de 2 a 10 años el intervalo entre las dos dosis debe ser no inferior a un mes²²⁰.

En 2018 se solicitaron por primera vez las coberturas de vacunación frente a MenB, correspondientes al año 2017. En menores de 2 años, la cobertura con al menos dos dosis en las cohortes de nacimiento en 2015 y 2016 es de 37,3%, de 20,1% en las cohortes 2007-2015 (de 2 a 10 años) y 7,5% en las cohortes 2003-2006 (11 a 14 años). Las coberturas de vacunación más elevadas se observan en Galicia, Castilla y León y Extremadura en los más pequeños y en Galicia, Castilla y León y Cantabria en los mayores de 2 años y de 11 años (tabla 34).

Tabla 34. Coberturas de vacunación frente a MenB en las cohortes de nacimiento 2015-2016 (al menos dos dosis en menores de 2 años), 2007-2015 (al menos dos dosis a partir de los 2 años) y 2003-2006 (al menos dos dosis a partir de los 11 años). CCAA, 2017.

CCAA	Cohortes 2015-2016	Cohortes 2007-2015	Cohortes 2003-2006
Andalucía	32,2	16,8	5,3
Aragón	45,4	27,9	11,0
Asturias	45,4	28,2	11,7
Baleares	-	-	-
Canarias	27,5	13,1	4,0
Cantabria	56,6	40,1	21,7
Castilla-La Mancha	12,6	8,8	2,4
Castilla y León	51,1	37,3	18,3
Cataluña	12,4	12,5	3,1
C. Valenciana	33,6	19,0	5,8
Extremadura	52,6	27,3	9,6
Galicia	60,0	39,0	18,2
Madrid	46,9	22,9	10,9
Murcia	33,4	17,9	5,5
Navarra	36,7	25,0	10,9
País Vasco	34,1	19,1	6,3
La Rioja	53,3	35,5	14,8
Ceuta	38,2	4,2	0,1
Melilla	-	-	-
TOTAL	37,3	20,1	7,5

Fuente: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Al tratarse de una vacuna no incluida en el calendario que desde octubre de 2015 podía adquirirse en las oficinas de farmacia, ha estado sujeta a situaciones de desabastecimiento por aumento de la demanda causada por la prescripción privada. En la valoración de los datos expuestos hay que tener presente que es posible que haya personas con pautas incompletas o con intervalos inadecuados entre dosis. Adicionalmente existe la posibilidad de que se hayan administrado dosis de vacunas en centros privados que no se hayan registrado.

Cobertura potencial de la vacuna. Meningococcal Antigen Typing System (MATS)

Como ya se expuso en la edición anterior, el MATS es una técnica inmunológica que utilizando anticuerpos policlonales permite predecir los aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo B susceptibles de ser lisados por los anticuerpos vacunales. Esta técnica combina el genotipado convencional para la porina A y un ensayo inmunoenzimático (ELISA) específico para cada uno de los tres antígenos de la vacuna (fHbp, NHBA y NadA) que determina el grado de reconocimiento entre los anticuerpos específicos empleados y los antígenos presentes en los aislamientos analizados. En definitiva, determina si la/s lipoproteína/s (fHbp, NadA y NHBA) se expresan en la superficie bacteriana, en qué cuantía y si antigénicamente son similares a las contenidas en la vacuna (reactividad inmunológica cruzada). La cobertura potencial vendrá dada en función de que la porina del aislamiento sea PorA1.4 y/o exprese en superficie al menos una lipoproteína vacunal. El MATS predice, por consiguiente, si un aislamiento de MenB es susceptible de ser lisado en el ensayo ABS_H por los anticuerpos inducidos por la vacuna^{210,221}. Las predicciones de esta técnica son conservadoras en niños mayores y en adolescentes por la sinergia antigénica anteriormente mencionada y por las potenciales respuestas a componentes minoritarios de las vesículas de membrana externa^{222,223,224}. Se estima que estarían cubiertos (MATS positivos) el 78% de 1.052 aislamientos

Europeos de 2007 y 2008²²⁵. A escala mundial, con más de 2.700 cepas procedentes de trece países, las estimaciones oscilan entre el 66% en Canadá al 91% en EEUU²²⁶.

En España¹⁹ y con datos referidos a 300 aislamientos de 2009 y 2010, la cobertura de cepas por MATS era de un 68,67% (IC 95%: 47,77-84,59), con un 51,33%, 15,33% y 2% de las cepas cubiertas por uno, dos y tres antígenos, respectivamente. Por antígenos individuales, el 36,33% eran MATS positivos para fHbp, el 42% lo eran para NHBA y el 1,33% para NadA.

La potencial cobertura obtenida mediante MATS puede estar sujeta a cambios temporales, reflejo de los cambios en las cepas circulantes, lo que enfatiza la necesidad de una monitorización continua de la expresión antigénica de las cepas meningocócicas. En Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte²²⁷, la cobertura del MATS descendió de un 73% (IC 95%: 57-78%) en 2007-2008 a un 66% (IC 95%: 52-80%) en 2014-2015, aumentando la proporción de aislamientos MATS positivos por un único antígeno de 23% a 31% y descendiendo, por otra parte, la proporción de aquellos con más de un antígeno (de 50% a 35%). La cobertura por MATS varió según la edad: un tercio de los aislamientos en los menores de 1 año eran MATS negativos y un 37% estaban cubiertos por un solo antígeno. También era distinta según la región geográfica, incluso siendo limítrofes, tal como también se comprobó en Canadá^{228,22}.

Están bien descritas las limitaciones de la técnica MATS para predecir el lisado de cepas específicas de MenB⁷⁵. A este respecto, el uso de la vacuna 4CMenB en un brote de enfermedad meningocócica en la Universidad de Princeton arrojó resultados inesperados²²⁹. Tras una encuesta de seroprevalencia se constató que a las ocho semanas de recibir la segunda dosis de vacuna, el 33,9% de los vacunados no tenían respuesta bactericida sérica frente a la cepa causante del brote a pesar de ser MATS positiva para fHbp y NHBA. Curiosamente el suero de 86,9% y del 100% de los vacunados lisaba (ABSh) a las cepas de referencia que expresaban fHbp (cepa 44/76-SL) y NadA (cepa 5/99), respectivamente. Por otra parte, tras la intervención no se registraron más casos ni en vacunados ni en no vacunados²³⁰. Estos hallazgos apuntan a las limitaciones relativas a inferir protección clínica basándose únicamente en datos de inmunogenicidad.

Inmunogenicidad y duración de la respuesta inmune protectora

Los anticuerpos postvacunales son, en general, de corta duración. En lactantes vacunados con un esquema de tres dosis en el primer año de vida, el porcentaje de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:5 a los 12 meses de edad oscilaba para el antígeno fHbp entre el 57% y el 73% según el esquema de vacunación, superior al 96% para el antígeno NadA, para PorA1.4 entre el 18% y el 35% y el 26% para NHBA. A los 18 meses el porcentaje se situaba entre el 20% y el 41% para fHbp, superior al 94% para NadA, entre el 2% y el 13% para PorA1.4 y el 26% para NHBA, y a los 24 meses era del 13-22%, 7-13%, 82-94% y 32%, respectivamente. Tras la recepción de una dosis de recuerdo a cualquiera de las tres edades (12, 18 o 24 meses) la respuesta fue excelente sobrepasando el 95% con títulos ABSh $\geq$ 1:5 para fHbp y NadA. Para los otros dos antígenos (PorA1.4 y NHBA) la respuesta a la dosis de recuerdo no resultó tan potente, especialmente para NHBA a los 12 y 18 meses (76% y 74%, respectivamente) y para PorA1.4 a los 18 meses (77-86%)²³¹.

En un ensayo clínico aleatorio llevado a cabo en centros españoles y húngaros²³² en el que se administraba una dosis de recuerdo a los 24-36 meses tras la última dosis a vacunados con cuatro dosis en el primer año (2,5/3,5/5 y 11 meses), tres dosis (3,5/5 y 11 meses) y tres dosis (6/8 y 11 meses). Antes de esa dosis de recuerdo el porcentaje de vacunados con ABSh $\geq$ 1:4 oscilaba, según el esquema de vacunación, entre el 51% y el 61% para fHbp, del 100% para NadA, del 38% al 56% para PorA1.4 y del 36% al 45% para NHBA. Tras la administración de la dosis de recuerdo más del 97% respondieron con títulos ABSh $\geq$ 1:4 a todos los antígenos, excepto para NHBA (75%-97%). En el mismo estudio se analizó a niños de 2 a 5 años que habían recibido dos dosis de vacuna y una dosis de recuerdo a los 24-36 meses tras la última dosis (4 a 7 años de edad). Previo a ésta, el 52%, 98%, 29% y 42% tenían títulos ABSh $\geq$ 1:4 frente a fHbp, NadA, PorA1.4 y NHBA, respectivamente. Tras el recuerdo más del 93% presentaban títulos superiores al predeterminado. En los que recibieron dos dosis entre los 6 a 10 años el porcentaje fue del 58%, 99%, 50% y 66% para fHbp, NadA, PorA1.4 y NHBA, respectivamente. Tras la dosis de recuerdo (8 a 12 años) por encima del 96% tenían títulos superiores a 1:4.

En otro ensayo clínico aleatorio controlado²³³ realizado en la República Checa, Italia, España y el Reino Unido en el que niños de 12-14, 18-20 y 24-26 meses recibieron dos dosis de vacuna se obtuvieron resultados similares a los anteriores. A los 4 años de edad, el porcentaje de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:5 fue del 9-11% para fHbp, del 84-100% para NadA, del 0-18% para PorA1.4 y del 59-60% para

NHBA. Tras recibir una tercera dosis la proporción con títulos $\text{ABSh} \geq 1:5$ fue del 100% (fHbp y NadA), del 70%-100 (PorA1.4) y del 90-100% (NHBA).

En una extensión de un estudio anterior se examinó la persistencia de los anticuerpos bactericidas en niños que habían recibido tres dosis de vacuna en el primer año de vida, un recuerdo en el segundo año y una quinta dosis a los 4 años de edad²³⁴. Antes de esta última dosis los participantes con títulos $\text{ABSh} \geq 1:5$ fue del 89-100% frente a NadA, 12-35% para fHbp, 8-12% para PorA1.4 y 53-80% para NHBA. Tras esta quinta dosis se observó respuesta anamnésica para todos los antígenos (100%, 97-100%, 80-95% y 84-100% para NadA, fHbp, PorA1.4 y NHBA, respectivamente), pero no mayor que las observadas tras la dosis del segundo año²³⁵.

En lo que concierne a adolescentes, se llevó a cabo un estudio en el que se realizó una serología 18-24 meses más tarde a chilenos de 11 a 17 años que habían recibido dos dosis de vacuna 4CMenB en esquema de 0 y 2 meses²³⁶. Frente a fHbp el 81% presentaban títulos $\geq 1:4$, el 95% frente a NadA y 75% frente a PorA1.4. A destacar que en aquellos con títulos prevacunales $\geq 1:4$, aumentó el porcentaje de sujetos que los alcanzaron (90-100%, 97-99% y 98-100%, respectivamente), lo que sugiere que la vacunación había provocado una respuesta *booster* en aquellos que habían tenido un *priming* natural. Están en marcha ensayos clínicos fase IIIb en Australia, Canadá y Chile para conocer la duración de los anticuerpos en adolescentes y adultos jóvenes a los 4-7.5 años tras la recepción de dos dosis de vacuna y la respuesta a una tercera dosis (NCT02446743)²³⁷. Los resultados preliminares apuntan a que el porcentaje de adolescentes con títulos $\text{ABSh} \geq 1:5$ fue del 26-33%, 84%, 9-18% y 71-74% para los antígenos fHbp, NadA, PorA1.4 y NHBA, respectivamente. Tras administrar una dosis de recuerdo ascendió al 98-100%, 100%, 92-94% y 99%, respectivamente. A remarcar que tras una dosis entre el 62% y el 73% de los vacunados tenían títulos $\geq 1:4$ pasados 18-24 meses.

A la vista del descenso progresivo en los títulos de anticuerpos con el tiempo transcurrido desde la vacunación, más acusado para unos antígenos respecto del resto, y dado que la enfermedad meningocócica sigue un curso fulminante con un corto periodo de incubación, la memoria inmunológica puede que no sea suficiente para evitar el padecimiento de la enfermedad en caso de una exposición al patógeno transcurrido un tiempo después de la vacunación²³⁸. Por tanto, al recaer la protección en la presencia de anticuerpos circulantes, se hace necesaria la administración de recuerdos periódicos, especialmente en situaciones de riesgo²³⁹.

Se dispone de resultados de ensayos clínicos en niños pequeños con un número reducido de dosis en primovacuna²⁴⁰. En uno multicéntrico fase IIIb llevado a cabo en Brasil, Perú, Hungría y España se evaluó la respuesta inmune ($\text{hABS} \geq 1:4$) tras un esquema 3½, 5 y 11 meses. Tras las dos primeras dosis el 100% de los lactantes tenían títulos de anticuerpos bactericidas frente a fHbp y NadA, el 98% frente a PorA1.4 y el 49% frente a NHBA. Tras la dosis de recuerdo de los 11 meses, el porcentaje frente a este último antígeno ascendió al 88%.

Se han publicado también resultados de inmunogenicidad en trabajadores sanitarios de laboratorio que manejan muestras de *N. meningitidis*. Tras la administración de la segunda dosis de vacuna el 100% presentaban títulos $\geq 1:4$ para fHbp, NadA y PorA1.4 y el 88% para NHBA. Doce meses más tarde, los porcentajes habían descendido al 57%, 57%, 86% y 71% para fHbp, NHBA, NadA y PorA1.4, respectivamente²⁴¹. Resultados similares se obtuvieron en un ensayo fase II en trabajadores de laboratorio de 18 a 65 años que recibieron concomitantemente las vacunas 4CMenB y MenACWY-CRM197²⁴².

A raíz de la introducción de la vacuna en el Reino Unido, se ha analizado la expresión antigénica de aislamientos de meningococo W comprobándose como los aislamientos que causaron enfermedad meningocócica en Inglaterra y Gales poseían alelos de los péptidos 2/3 de NadA y del péptido 29 de NHBA. Ello podría implicar que los lactantes vacunados con 4CMenB podrían disponer de protección frente a ese serogrupo²⁴³. En España las cepas W aisladas presentan la misma caracterización para estos antígenos (fHbp: péptido 22; NHBA: péptido 29; NadA: péptidos 6 y 142).

La vacuna 4CMenB es compatible con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela, vacuna MenC-CRM197²¹⁸ y frente a MenACWY-CRM197²⁴².

Seguridad

Tras su uso sistemático o en campañas infantiles de vacunación, los efectos adversos más comúnmente detectados fueron similares a los ya observados en los ensayos clínicos previos a la comercialización. La

mayoría de los efectos locales y sistémicos fueron transitorios y de intensidad moderada y en población infantil aumentaron en frecuencia cuando la vacuna 4CMenB se administró conjuntamente con otras vacunas del calendario infantil^{210,244,245}. En un estudio prospectivo de vigilancia en niños menores de 18 meses del Reino Unido llevado a cabo entre septiembre de 2015 y mayo de 2017 y con tres millones de dosis administradas de vacuna 4CMenB²⁴⁶, el 41% de los efectos adversos declarados fueron de tipo local y el 40% estuvieron relacionados con procesos febriles. No se detectaron notificaciones de efectos adversos graves (convulsiones, enfermedad de Kawasaki y síndrome de muerte súbita) con una frecuencia superior a la basal. El único efecto adverso inesperado fue el de nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección que a menudo persistieron durante varios meses y que motivaron su inclusión en la FT del producto como efecto adverso. El *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* del Reino Unido tampoco ha identificado ningún problema grave en relación a la seguridad²⁴⁷. Una consecuencia de la introducción de la vacuna en ese país, administrada junto al resto de vacunas rutinarias, ha sido el incremento, pequeño, pero significativo de consultas a dispositivos asistenciales relacionadas con la fiebre, en las primeras 48 horas tras la vacunación y a pesar de la administración profiláctica de paracetamol y de la concienciación de los padres. En ocasiones el cuadro febril motivó ingresos hospitalarios y la puesta en marcha del protocolo que tienen en ese país para el abordaje diagnóstico-terapéutico del lactante menor de 5 meses con fiebre alta y sin foco aparente^{248,249,250,251,252}. En uno de estos estudios²⁴⁹ las tasas de efectos adversos postvacunales a raíz de la introducción de la vacuna 4CMenB en el calendario, que motivaron consulta a urgencias hospitalarias, aumentaron de 1,03 a 3,4 ($p<0,001$) a los 2 meses de edad y de 0,14 a 1,13 ($p<0,005$) a los 4 meses, respectivamente. Extrapolando los hallazgos de este estudio a todo el Reino Unido, se ha estimado que la vacunación a los 2 y 4 meses generaría anualmente en el Reino Unido, unas 2.600 consultas adicionales a urgencias motivadas por la fiebre, 1.000 estancias cortas en unidades de observación y 1.300 ingresos en sala²⁵³.

En un estudio en prematuros de 24 a 29 semanas, la inestabilidad térmica, la disminución del apetito y la reducción de la actividad fue significativamente superior en los vacunados respecto de los que no recibieron la vacuna²⁵⁴. No aumentaron, por otra parte, los episodios de desaturación, bradicardias y apneas en lactantes ingresados con edad gestacional inferior a 35 semanas²⁵⁵.

En adolescentes y adultos predominó el dolor en el lugar de inoculación. Tras un brote de enfermedad meningocócica por serogrupo B en una universidad de Canadá, los datos de una encuesta postvacunal en población mayoritariamente comprendida entre 20 y 29 años pusieron de manifiesto que las quejas más comunes fueron malestar, debilidad y dolor local. La fiebre fue poco frecuente (8,1% y 8,7% tras la primera y segunda dosis, respectivamente, *versus* 4,7% en los controles)²⁵⁶. Similares tasas de fiebre postvacunal se registraron en los adolescentes y adultos jóvenes vacunados con motivo del brote epidémico en Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canadá). En esa misma Región, las artralgias/artritis fueron objeto de especial seguimiento. Solamente se notificaron artralgias en un escaso número de vacunados y concentrados en edades comprendidas entre los 5-16 años (28 notificaciones en 28.573 vacunados), seguidas de las aparecidas entre los 2-4 años (4 notificaciones en 7.194 vacunados). Llamó la atención, por otra parte, un aumento del número de consultas médicas en menores de 4 años y de absentismo escolar y parental debido a fiebre, malestar y a reacciones locales^{257,258}. El diagnóstico de 4 casos de síndrome nefrótico (1 de cada 5.650 vacunados), probablemente idiopático, en el contexto de esa campaña de vacunación, constituye una señal de precaución a pesar de no haberse establecido con carácter definitivo una asociación causal²⁵⁹.

Impacto y efectividad tras su uso en brotes o tras inclusión en calendario

No son abundantes los datos actualmente disponibles sobre el impacto y/o efectividad de la vacuna 4CMenB. El uso de la vacuna 4CMenB para el control de brotes en universidades de Canadá²⁵⁶ y de los EEUU^{229,260,261,262} debido al relativamente escaso número de participantes, no ha arrojado resultados sólidos.

Sobre el impacto de la vacunación en una situación de brote epidémico destaca la experiencia de Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canadá)²⁶³. En 2003 emergió un clon de *N. meningitidis* serogrupo B hiperinvasivo en la provincia de Quebec, con especial incidencia en la Región de Saguenay-Lac-Saint-Jean (270.000 habitantes con 57.000 menores de 20 años) donde entre 2006 y 2013 el 76% de los casos de EMI por MenB aparecieron en menores de 20 años. El clon más prevalente de *N. meningitidis* en Quebec fue el ST269, y el 96% de los aislamientos de este clon estaban, potencialmente, cubiertos por la vacuna (MATs positivos para fHbp y NHBA)²⁶⁴. Para intentar controlar la situación se instauró una campaña de vacunación en mayo de 2014 para población entre 2 meses y 20 años que finalizó en diciembre del mismo año. La cobertura de vacunación con al menos una dosis fue del 82% (oscilando

entre el 94% en los de 2 a 5 meses y el 47% en los de 17 a 20 años). Hasta el final del periodo de estudio (diciembre 2016) no se registraron casos de EMI por MenB en el grupo diana para vacunación. En otras regiones de Quebec fueron esporádicos los casos de enfermedad en todas las edades y en el mismo periodo de observación, registrándose un descenso de la incidencia, aunque menos acusado. Tras ajustar por las variables región, estación, edad y año, la campaña de vacunación en Saguenay-Lac-Saint-Jean se asoció con un descenso significativo del riesgo de enfermedad (riesgo relativo: 0,22 con IC 95%: 0,05-0,92 y $p=0,04$). Se desconoce si la campaña de vacunación masiva generó algún grado de protección comunitaria.

Como consecuencia de 4 casos de enfermedad meningocócica B en la región de Beaujolais (Francia) en el primer trimestre de 2016, que se extendió a lo largo de tres semanas, las Autoridades Sanitarias regionales decidieron implantar una campaña de vacunación con vacuna 4CMenB para la población entre 2 meses y 24 años. La cepa aislada expresaba un fHbp similar al de la vacuna 4CMenB. Las coberturas de vacunación fueron del 47% (2.038 dosis) y del 40% (1.716 dosis) para una y dos dosis, respectivamente. No se reportaron efectos adversos graves. A lo largo de un periodo de seguimiento de un año, se notificó un solo caso de enfermedad, no vacunado previamente, en la misma Región²⁶⁵.

Resultan más robustos los primeros resultados procedentes de Inglaterra, surgidos tras la inclusión de la vacuna 4CMenB en el calendario de vacunación del Reino Unido en septiembre de 2015 en pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses: cohorte rutinaria) con un rescate de los nacidos en mayo y junio de ese mismo año²⁶⁶. El periodo de evaluación se estableció para los nacidos desde el 1 de mayo de 2015 hasta el 30 de junio de 2016 con EMI confirmada por MenB diagnosticada entre el 1 de septiembre de 2015 y el 30 de junio de 2016. Las coberturas de vacunación en la cohorte rutinaria por mes de nacimiento oscilaron entre el 94,8-95,5% para una dosis y entre 84,8%-88,6% para dos dosis. Al final del periodo se habían confirmado 37 casos de EMI por MenB en niños elegibles para vacunación con ≥ 10 semanas en el momento del diagnóstico. La efectividad estimada por el método de cribado para una y dos dosis, respectivamente, fue del 22,0% (IC 95%: -105 a 67,1%) y del 82,9% (IC 95%: 24,1-95,2%) para cualquier aislamiento de *N. meningitidis* serogrupo B. Al comparar con sus "pares" por edad y periodo de tiempo en los cuatro años previos a la vacuna, se observó una reducción de los casos de EMI por MenB de un 50% (*Incidence Rate Ratios*: 0,50 con IC 95%: 0,36-0,71).

Más recientemente se han presentado resultados en la reunión de febrero de 2018 del *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* del Reino Unido⁶⁸. Tras aproximadamente dos años de la puesta en marcha del Programa, la efectividad frente a EMI por MenB para al menos una dosis era del 43% (IC 95%: -11 a 69), para al menos dos dosis del 64% (IC 95%: 4-84) y para los esquemas 2+1 del 82% (IC 95%: -81 a 79). Para los menores de 12½ meses, la efectividad para una y dos dosis, respectivamente, fue del -9% (IC 95%: -143 a 46) y del 59% (-62 a 86). Un hallazgo inesperado es que las cepas MATS positivas que son responsables de enfermedad invasiva causan enfermedad más grave, lo que apoya la capacidad patógena de los antígenos vacunales²²⁷. A este respecto, los datos de ese país han constatado una menor gravedad de la enfermedad invasora en vacunados respecto de no vacunados⁶⁸.

Se ha publicado una actualización de los resultados en el Reino Unido a raíz de la reunión de octubre de 2018 del *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*¹⁹⁶. Destacan los siguientes resultados: a) en el tercer año de la puesta en marcha del Programa se ha constatado en el lactante una reducción del 60% en el estimado número de casos de enfermedad invasiva por MenB, b) la efectividad estimada en menores de 12 meses tras pauta 2+0 fue del 64% para cualquier cepa y del 82,9% para cepas MATS positivas, c) la efectividad del régimen 2+1 se estimó en un 70% frente a todas las cepas y del 88% para cepas MATS positivas, d) la protección de las dos dosis del lactante dura al menos hasta la recepción de la dosis de recuerdo de los 12 meses, e) la protección del esquema 2+1 dura al menos hasta el final del segundo año, y f) no se han detectado problemas con la seguridad de la vacuna tras tres millones de dosis administradas.

Hasta la publicación de este informe, los últimos datos de evaluación de la campaña de vacunación en población infantil en Inglaterra proceden de una presentación oral en una reunión científica mantenida en España²⁶⁷, donde se confirma un impacto directo de la vacunación en la población infantil de 18 semanas a 2 años. En la población de 18 a 52 semanas el descenso del número de casos ha sido del 27% (-8 a 50%), del 72% (53% a 83%) y del 60% (35 a 76%) en las temporadas 2015-2016, 2016-2017 y 2017-2018, respectivamente. En los niños de 1 año el descenso ha sido del 48% (18 a 68%) y del 74% (51 a 86%) en las temporadas 2016-2017 y 2017-2018, respectivamente, y finalmente, en los de 2 años del 44% (4 a 68%) en la temporada 2017-2018.

Al expresarse las lipoproteínas vacunales en cepas meningocócicas no B, cabe la posibilidad de que la vacuna 4CMenB pueda proteger frente a otros serogrupos. En este sentido, el suero de lactantes

vacunados es capaz de lisar cepas hiperinvasivas de MenW²⁴⁴ y los ensayos bactericidas sugieren que un pool de suero de vacunados podría proteger frente a aislamientos de meningococo X²⁶⁸.

Dada la homología genética del 80-90% en las secuencias primarias entre *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* y que la mayoría de los factores de virulencia tienen equivalencia entre ambos patógenos, sería plausible un mecanismo biológico de protección cruzada²⁶⁹. Las similitudes antigénicas entre las dos especies incluyen las de VME. A este respecto un estudio retrospectivo de casos y controles llevado a cabo en Nueva Zelanda²⁷⁰ en pacientes de 15 a 30 años que acudían a clínicas de enfermedades de transmisión sexual y que habían sido vacunados entre 2004 y 2008 con la vacuna de VME (MenZB), que contenía como antígeno inmunodominante la PorA1.4, demostró que la probabilidad de padecer gonorrea era significativamente menor en los vacunados (casos) que en los controles (OR: 0,69. IC 95%: 0,61-0,79). Los estudios de modelización sugieren que una vacuna antimeningocócica que incluya VME que tuviera una eficacia del 30% en evitar la gonorrea podría reducir su prevalencia en más del 30% en quince años siempre que se mantuviera la respuesta inmune. Los mismos investigadores en un estudio de cohortes de hospitalizaciones por gonorrea entre 2004 y 2015, encontraron que los vacunados con MenZB tenían menos probabilidades de sufrir ingresos hospitalarios por la enfermedad que los no vacunados, con un *hazard ratio* de 0,53 (IC 95%: 0,34-0,82). La efectividad vacunal estimada tras los pertinentes ajustes fue del 31% (IC 95%: 21-39%)²⁷¹. Por otra parte, los ensayos con la vacuna 4CMenB han demostrado que la lipoproteína vacunal NHBA es la única conservada y expuesta en la superficie de *N. gonorrhoeae* lo que podría resultar en una protección adicional a la ofrecida por la VME²⁷².

Efecto sobre el transporte nasofaríngeo

Teniendo presente que el transporte nasofaríngeo es el precursor necesario de la EMI y que además se considera como un agente inmunizador, el impacto de la vacuna sobre el mismo adquiere una importancia capital^{182,273}.

En un ensayo clínico aleatorio realizado en universitarios ingleses de 18 a 24 años que recibieron dos dosis de 4CMenB, una dosis de MenACWY conjugada o dos dosis de vacuna control se evaluó el transporte nasofaríngeo de meningococo entre el mes y los doce meses tras la vacunación¹⁹⁰. A partir de los tres meses tras la vacunación, disminuyeron significativamente, en relación al grupo control, las tasas de transporte en los que recibieron 4CMenB para todas las cepas de *N. meningitidis* (18,2%. IC 95%: 3,4-30,8) y para los grupos capsulares combinados BCWY (26,6%. IC 95%: 10,5-39,9) y CWY (28,5%. IC 95%: 2,8-47,5). Para el serogrupo B no se observaron diferencias significativas en la adquisición de meningococo capsular B (OR: 0,7. IC 95%: 0,5-1,1), respecto de los controles, ni en la proporción de vacunados con 4CMenB que perdieron la condición de transportadores. Los mismos autores remarcaron un importante hallazgo que es la ausencia de correlación entre el transporte nasofaríngeo y los títulos bactericidas (ABSh) postvacunales, por lo que éstos no son válidos como subrogados del transporte²⁷⁴.

Tras el uso de la vacuna 4CMenB en brotes universitarios de los EEUU²⁶¹ los resultados, aunque con poder analítico limitado por la escasa cobertura de vacunación, sugieren que la vacuna no tiene un rápido y amplio impacto en el transporte siendo poco probable que induzcan protección comunitaria en su uso en brotes epidémicos, por lo que sería esencial la protección individual del vacunado¹³⁶.

Actualmente se está evaluando el transporte nasofaríngeo de todos los serogrupos en un ensayo clínico fase IV en el que está previsto que participen alrededor de 45.000 estudiantes australianos de educación secundaria de más de 14 años que recibirán la vacuna 4CMenB. Se estima que haya finalizado en junio de 2019^{275,276,277}.

Uso sistemático en países

El Reino Unido fue el primer país que incluyó la vacuna en su calendario de vacunación infantil en esquema 2+1 (2, 4 y 12 meses) para los lactantes nacidos a partir de julio de 2015, con un rescate para los nacidos entre mayo y junio de ese año²⁷⁸. Esta decisión se basó en un análisis económico²⁷⁹ en el que se concluía que la vacuna sería coste/efectiva si costara 3£ por dosis y se asumiera una cobertura de cepas del 88%, un 30% de eficacia frente al transporte nasofaríngeo, un 95% de eficacia frente a la enfermedad invasiva y una incidencia de enfermedad que tuviera en cuenta amplios periodos de tiempo. El precio por dosis hubiera sido más favorable a un precio de 6-7£ si se suprimiera la dosis de vacuna antimeningocócica del primer año de vida o implantando un esquema de vacunación 2+1. Si se combinaran varias asunciones favorables el precio por dosis podría llegar hasta las 22£. En cuanto a la

vacunación sistemática de niños mayores del Reino Unido, los análisis económicos sugieren que podría ser coste/efectiva en el segundo año a un precio igual o inferior a 8 £, pero no lo sería en los de 3 a 4 años a ningún precio²⁸⁰.

Con posterioridad, otros países también la incluyeron con financiación del sistema público. La República de Irlanda en 2016 en pauta 2+1 para los nacidos a partir de octubre 2016²⁸¹, Italia en 2017 con una pauta de vacunación sugerida a las provincias a los 3, 4, 6 y 13 meses¹⁴⁶, Lituania en julio 2018 en pauta 2, 4 y 12-15 meses²⁸² y Andorra también en 2018 en régimen 2, 4 y 13 meses²⁸³. En EEUU se contempla la vacunación de adolescentes sin factores de riesgo, a discreción del clínico¹⁶³, y a principios del mes de octubre de 2018, el estado de Australia Meridional (South Australia) ha iniciado la vacunación en lactantes en pauta 3+1 con rescate en una primera fase hasta los 4 años de edad. Para enero de 2019 está prevista la vacunación de los de 14 años con rescate hasta los 21 años²⁸⁴. La decisión de vacunar en ese Estado viene dada por una incidencia de EMI por MenB muy superior al global australiano, especialmente en los menores de 4 años, en los de 15 a 19 años y en población indígena, que ha ido en aumento en los últimos dieciocho años, al contrario que en el resto del país, junto a un MATS de los aislamientos invasivos del 90% en 2012²⁸⁵. Hasta la fecha ninguno de los países anteriores ha comunicado resultados de impacto, seguridad o efectividad. En otros países, República Checa y Australia, se recomienda la vacunación rutinaria de los lactantes, pero no financiada por el sistema público^{152,286}. En este último país, el comité *ad hoc* incluso ha rechazado la petición de su inclusión gratuita en el calendario en tres ocasiones²⁸⁷. Son muchos, por otra parte, aquellos que sí la financian para personas pertenecientes a grupos de riesgo, especialmente en algún tipo de inmunosupresión y en trabajadores de laboratorios de microbiología²³⁵.

3.4.3. MenB-fHbp

Características

La vacuna se compone de dos variantes peptídicas de la lipoproteína fHbp (rLP2086), cada una de ellas perteneciente a una de las dos subfamilias genéticamente diferenciadas, A y B, que se expresa en la superficie bacteriana en al menos el 96% de los aislamientos europeos de MenB. En los procedentes de EEUU, Canadá y siete países europeos, más del 91% expresan esta lipoproteína en cantidades suficientes como para que la bacteria sea susceptible a ser lisada por los anticuerpos postvacunales²⁸⁸.

Este antígeno se aisló por *Wyeth Vaccines Research* mediante fraccionamiento de las proteínas de membrana externa. Una vez identificado el gen codificador se expresó mediante tecnología de ADN recombinante en *E. coli* para una vez purificado constituir la vacuna bivalente^{289,290}. El fHbp en esta vacuna, a diferencia del incluido en la vacuna 4CMenB, tiene una cola lipídica, de manera similar a la proteína original²⁸⁹.

La lipoproteína fHbp es un importante factor de virulencia del meningococo al unirse al factor H humano que regula la vía alternativa del complemento, contribuyendo, de ese modo, a la supervivencia del patógeno. Los anticuerpos generados como respuesta a la vacuna juegan, potencialmente, un papel dual en la activación del complemento: a) son bactericidas bien directamente activando la vía clásica, o bien b) aumentando la susceptibilidad a la lisis mediada por el complemento mediante el bloqueo del fHbp por anticuerpos en la superficie bacteriana^{216,221}. Por tanto, el antígeno vacunal fHbp se expresa en la mayoría de los aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo B, también se expresa *in vivo* durante un proceso invasor, y es capaz de inducir anticuerpos bactericidas^{216,291}. El nivel de expresión, que es un factor crítico en la protección, se mide mediante una técnica de citometría de flujo *in vitro* que utiliza anticuerpos monoclonales con reactividad cruzada (*Meningococcal Antigen Surface Expression*, MEASURE)^{221,292}. Esta técnica, solo mide la cantidad de antígeno expresado independientemente de si va a ser o no reconocido por los anticuerpos producidos por la vacuna. Predice, por tanto, si las cepas expresan suficiente cantidad de fHbp como para ser lisadas por la actividad bactericida del suero, siempre y cuando sean reconocidas por los anticuerpos vacunales^{291,293}.

Las cepas pertenecientes a la subfamilia A (variantes 2 y 3) están inmunológicamente relacionadas, desencadenando respuestas de anticuerpos protectores entre ellas, pero sin protección cruzada frente a las cepas de la subfamilia B (variantes 1)^{214,294,295} y a la inversa. La vacuna contiene 60 microgramos de cada uno de los antígenos fHbp A05 y B01 como representantes de las subfamilias A y B, respectivamente, absorbidos en fosfato de aluminio (0,25 miligramos por dosis).

Indicaciones de uso y posología

La posología autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency* –EMA–) para los de 10 o más años es de dos dosis con intervalo de seis meses o de tres dosis (dos dosis con al menos un mes de intervalo, seguidas de una tercera al menos cuatro meses después de la segunda)²⁸⁸. El *Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP, de EEUU²⁹⁴ recomienda en los de 10 a 25 años el uso del esquema de tres dosis en aquellos con riesgo incrementado de padecimiento de enfermedad invasora y para el control de brotes epidémicos. Se considerará el uso de dosis de recuerdo a medida que vayan surgiendo datos adicionales. La pauta de dos dosis la reserva para los adolescentes sanos sin riesgo de padecimiento de enfermedad meningocócica. Específica, por otra parte, que las vacunas 4CMenB y MenB-fHbp no son intercambiables.

Inmunogenicidad

Debido a la relativamente baja incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B, los ensayos clínicos para medir eficacia requerirían de un número de voluntarios difícilmente reclutables, por lo que para buscar la autorización de comercialización de la autoridad regulatoria se recurrió a marcadores inmunológicos subrogados de protección. Este marcador es una prueba *in vitro* que mide la ABSh utilizando complemento humano. Con esta técnica se enfrenta el suero de los vacunados a una serie de cepas seleccionadas de MenB, considerándose como subrogados de protección los títulos $ABSh \geq 1:4$. Por tanto, en el contexto de la vacunación frente a MenB, el término “protección” viene referido a un marcador inmunológico²⁹⁶. Debido a la diversidad antigénica de la bacteria, los ensayos clínicos iniciales enfrentaron el suero de vacunados a cuatro cepas “primarias” de MenB procedentes de 1263 aislamientos de laboratorios europeos y de EEUU entre los años 2000 y 2006²⁹⁷. Estas cuatro cepas fueron fHbp subvariante B24, fHbp subvariante B44, fHbp subvariante A22 y fHbp subvariante A56, todas ellas heterólogas respecto a las contenidas en la vacuna y con un nivel de expresión de fHbp bajo a medio reflejando, por consiguiente, la distribución general de la expresión antigénica en los aislamientos de MenB.

La fase I de ensayos clínicos comenzó en 2006 con sujetos de 8 a 14 y de 18 a 25 años y con niños de 18 a 36 meses en esquema 0, 1 y 6 meses y con cantidades de antígeno entre 20 y 200 microgramos^{298,299,300}. En general, la respuesta inmune fue superior con la concentración de 120 microgramos (60 de cada fHbp: A05 y B01) que fue la que en definitiva se seleccionó para continuar con los ensayos clínicos. Once estudios utilizaron esta concentración antigénica abarcando a 20.803 adolescentes y adultos²⁹⁶.

El potencial de la vacuna para generar anticuerpos bactericidas frente a una amplia variedad de cepas de meningococo se demostró en un ensayo clínico fase II de “prueba de concepto” con una pauta de 0, 2 y 6 meses en 539 adolescentes de 11 a 18 años³⁰¹. En este estudio se enfrentó el suero postvacunal a ocho cepas (A22, A04, A05, A56, B24, B02, B03 y B44). Estas expresaban las subvariantes de más del 90% de cepas circulantes en Europa y en EEUU entre los años 2000 y 2006²¹³. Tras la tercera dosis, más del 75.6% de los vacunados tenían títulos $ABSh \geq 1:8$ frente a las ocho cepas meningocócicas y más del 90% frente a seis cepas.

Un estudio multicéntrico europeo fase II³⁰² en 1.713 adolescentes evaluó esquemas de dos y tres dosis (0-1-6, 0-2-6, 0-6, 0-2 y 0-4 meses). En el grupo de vacunados con tres dosis la proporción de adolescentes con títulos $ABSh \geq 1:8$ frente a las cepas que expresaban variantes heterólogas A22, A56, B24 y B44 osciló entre el 91,7% y el 95%, 98,9% y 99,4%, 88,4% y 89% y del 86,1% al 88,5%, respectivamente. En este grupo no se observaron diferencias significativas en relación entre el intervalo de las dos primeras dosis. Tras la recepción de dos dosis el porcentaje con títulos iguales o superiores al límite inferior de cuantificación (1:16 para A22 y 1:8 para A56, B24 y B44) oscilaron entre el 90,8% al 93,2%, 98,4% al 100%, 69,1% al 81,1% y del 70,1% al 77,5%, para A22, A56, B24 y B44, respectivamente. La inmunogenicidad aumentó al ampliar el intervalo entre las dos dosis²⁹⁶. En este grupo, al desglosar por los distintos esquemas (0-2, 0-4 y 0-6 meses), el porcentaje que alcanzó un incremento ≥ 4 en los títulos ABSh frente a A22, A56, B24 y B44 fue de 59,0%, 89,4%, 53,1% y 50,5%, respectivamente, en los del subgrupo 0-1 meses, del 73,8%, 91,8%, 56,1% y 57,0% para el subgrupo 0-2 y del 80,7%, 90,4%, 65,5% y 66,8% para el 0-6 meses. En cuanto a los que alcanzaron títulos iguales o superiores al límite inferior de cuantificación en pauta 0-6 meses fue del 93,2% (A22), 98,4% (A56), 81,1% (B24) y 77,5% (B44), con una respuesta combinada del 73,5%, similar a la obtenida con el esquema de tres dosis^{294,303}. En el grupo 0-4 meses, los que tuvieron títulos $ABSh \geq 1:8$ tras la primera dosis fueron 55,9% (A22), 67,6% (A56), 56,9% (B24) y 23,8% (B44)³⁰².

En cuanto a los ensayos clínicos fase III se ha publicado un estudio que evaluó la respuesta inmune a catorce cepas (cuatro “primarias”: A22, A56, B24 y B44 y diez adicionales: A07, A15, A29, A56, B03, B09, B15, B16, B24 y B44) en adolescentes y adultos jóvenes. En uno de ellos, multicéntrico, se vacunaron 3.272 personas de 10 a 18 años y 2.474 de 18 a 25 años con pauta de vacunación 0, 2 y 6 meses³⁰⁴. El porcentaje de adolescentes con un aumento en el título ABSh por un factor de cuatro o más para las cepas “primarias” osciló entre el 56% y el 85,3% tras dos dosis y del 78,8% al 90,2% tras tres dosis. Para los adultos varió del 54,6% al 85,6% y del 78,9% al 89,7% para dos y tres dosis, respectivamente. Para el combinado de estas cuatro cepas “primarias, en adolescentes, osciló entre el 53,7% y el 82,7% y en adultos jóvenes entre el 63,3% y el 84,5%, para dos y tres dosis, respectivamente. Respecto a las diez cepas adicionales entre el 58,8% y el 99,0% y entre el 75,3% y el 98,7%, tras dos y tres dosis, respectivamente, tenían títulos ABSh superiores al límite inferior de cuantificación. Además, las respuestas inmunes a las cuatro cepas “primarias” fue predictiva de las encontradas para las cepas adicionales que expresaban fHbp de la misma subfamilia.

Se han publicado datos de uso de la vacuna en un estudio fase I/II llevado a cabo íntegramente en España³⁰⁵ en el que 198 lactantes de 42 a 98 días fueron aleatorizados para recibir una de cuatro concentraciones de antígeno en esquema 2, 4, 6 y 12 meses, junto con las vacunas sistemáticas del calendario. No se pudo estudiar la inmunogenicidad al suspenderse prematuramente por aspectos relacionados con la seguridad. También se dispone de datos de otro ensayo clínico fase II en el que se evaluó la inmunogenicidad de la vacuna bivalente MenB-fHbp en 396 niños entre 12 y 24 meses en esquema 0, 2 y 6 meses y con dosis de 60 ó 120 microgramos. El porcentaje de participantes que alcanzó títulos iguales o superiores al límite inferior de cuantificación para las cuatro cepas “primarias” (1:8 para tres de ellas: A56, B24 y B44 y 1:16 para A22) varió entre el 71,6% y el 100% tras la tercera dosis³⁰⁶. En un ensayo clínico fase I en 99 pequeños de 18 a 36 meses se evaluó la inmunogenicidad de varias dosis de vacuna en esquema de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses³⁰⁰. Se midió el porcentaje de vacunados con un incremento de 4 veces en los títulos ABSh frente a cepas A05, A22, B02, B03 y B24. Tras la tercera dosis y frente a las cepas homólogas a las de la vacuna (A05 y B02) el porcentaje osciló, según la dosis antigénica, entre el 61,1% y el 83,3% para A05 y entre el 77,8% y el 88,9% para B02. Para las heterólogas la seroconversión fue mucho menor: entre el 11,1% y el 44,4% para la dosis de 200 microgramos de antígeno.

En niños entre 2 a 10 años³⁰⁷, la proporción de vacunados con un título ABSh $\geq$ 1:8 (para las cepas A56, B24 y B44) o ABSh $\geq$ 1:16 (para la cepa A22) osciló entre el 48,5% y el 100% al mes de la segunda dosis y entre el 79,1% y el 100% al mes de la tercera.

Los datos en población de 40 a 65 años son limitados e inexistentes los relativos a personas de 65 o más años³⁰⁸.

Respecto a la compatibilidad de la vacuna MenB-fHbp, se puede administrar concomitantemente con vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica y vacuna de poliovirus inactivada (dTpa/VPI)³⁰⁹, con la vacuna tetravalente de papilomavirus humano³¹⁰ y con la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico, MenACYW-TD (Menactra)³¹¹.

Persistencia de la respuesta inmune y respuesta booster

Un ensayo clínico fase II en 170 adolescentes de 11 a 18 años evaluó la duración de la respuesta ABSh a los cuarenta y ocho meses tras la tercera dosis³¹². La medición se llevó a cabo mediante el porcentaje de vacunados con títulos ABSh $\geq$ 1:8 para las cepas A56, B24 y B44 y de ABSh $\geq$ 1:16 para la cepa A22. Tras un descenso en el número de los que tenían títulos “protectores” entre los seis y doce meses tras la tercera dosis, el porcentaje se mantuvo estable hasta los cuarenta y ocho meses. Al final del estudio y para tres de las cepas, los mantenían entre el 51% y el 59% de los vacunados. Para la cepa B44 el porcentaje fue del 20%. En un análisis *post hoc* y a los cuatro años, el 19% de los vacunados mantenían una respuesta igual o superior al límite inferior de cuantificación para las cuatro cepas combinadas frente al 9,1% en los controles.

Se dispone de datos provisionales de la respuesta inmune en adolescentes de 10 a 18 años que recibieron una dosis de recuerdo a los cuarenta y ocho meses tras las series primarias de dos o tres dosis. La medición se efectuó a los doce y veintiseis meses. La media geométrica del título de anticuerpos al mes de la dosis *booster* era comparable o mayor que la medida al mes²⁹⁶ y al año de la última dosis de las series primarias³¹³. No se observaron diferencias en los títulos ABSh ni en la media geométrica de la concentración de anticuerpos en los receptores de dos o tres dosis tras el recuerdo de los cuarenta y ocho meses^{303,314}.

La vacuna MenB-fHbp ha demostrado generar respuesta inmune frente a serogrupos no B. Tras la recepción de dos dosis entre el 93% y el 100% de los vacunados disponían de títulos bactericidas $ABSh \geq 1:8$ para los serogrupos W e Y. Tras tres dosis entre el 83% y el 93% de los vacunados disponía de esos títulos frente a los serogrupos C y X. Sin embargo, tras tres dosis, solo el 28% disponían de títulos frente a MenA^{315,316}.

Seguridad

La revisión más amplia realizada hasta la fecha acerca de la seguridad y tolerancia de la vacuna MenB-fHbp procede de un ensayo clínico fase III multicéntrico, llevado a cabo en 5.712 sujetos sanos de 10 a 25 años vacunados con pauta 0, 2 y 6 meses y seguidos los treinta días posteriores a la recepción de cada dosis de vacuna (fase de vacunación) y hasta seis meses después de la última dosis (fase de seguimiento)³¹⁷. A lo largo de todo el periodo de estudio (suma de ambas fases) se reportaron efectos adversos graves en el 1,6% y en el 2,5% de los que recibieron MenB-fHbp o vacuna control (vacuna frente a hepatitis A, Havrix), respectivamente. Los considerados por los evaluadores como relacionados con las vacunas fueron muy infrecuentes: un caso de neutropenia y otro de reacción anafiláctica en el grupo MenB-fHbp y uno de desmielinización y otro de aborto espontáneo en el grupo control.

Se reportaron efectos adversos médicamente atendidos (los más frecuentes fueron las infecciones respiratorias, cefaleas y bronquitis) en el 7,0% y 6,1% tras la primera dosis, 5,55% y 6,1% tras la segunda y 5,3% y 5,5% tras la tercera, según se tratase de la vacuna antimeningocócica o frente a hepatitis A, respectivamente. Las más frecuentes y consideradas como relacionadas fueron fiebre (0,2%), dolor en lugar de inoculación (0,2%), cefaleas (0,2%) e inflamación local (0,2%). Respecto a las condiciones médicas crónicas de nuevo diagnóstico a lo largo del periodo de estudio se notificaron en igual cuantía en ambos grupos (1,4% y 1,5%, respectivamente). Las más comunes en relación a MenB-fHbp fueron miopía y déficit de atención e hiperactividad. Únicamente se consideró como relacionada con la vacuna un caso de alopecia areata.

En otro ensayo fase III³⁰⁴ en adolescentes y adultos jóvenes el efecto adverso más frecuente fue el dolor local, mayor tras la primera dosis, de comienzo entre las 24 y 48 horas y de una duración media de 1 a 3 días. En cuanto a los sistémicos, se reportaron más comúnmente cefaleas y fatiga.

Tras el uso de la vacuna en el control de un brote de enfermedad meningocócica por serogrupo B en menores de 26 años en una residencia de estudiantes de Rhode Island (EEUU) se monitorizó la seguridad mediante encuesta, que fue completada por 1.736, 1.395 y 612 estudiantes tras la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente³¹⁸. Destacaron la fatiga, cefaleas, escalofríos, fiebre, mialgia y dolor local, todas ellas de carácter moderado y con tendencia a aumentar a mayor número de dosis. La fiebre igual o superior a 38°C, confirmada, se reportó en el 5,8%, 6,1% y 4,4% tras la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente.

En administración conjunta con vacuna hexavalente, rotavirus, antimeningocócica conjugada C y antineumocócica conjugada de trece serotipos en lactantes³⁰⁵, la mayoría de los vacunados presentó uno o más efectos adversos sistémicos. La irritabilidad se manifestó en el 90% de los que recibieron vacuna con 60 microgramos de antígeno. El 70% tuvo fiebre entre 38°C y 39°C y el 10% entre 39°C y 40°C. El ensayo clínico se suspendió a petición del fabricante a raíz de la aparición de un caso de meningitis aséptica aparecido después de que diez lactantes hubieran recibido la dosis de 60 microgramos.

En niños de 12 a 24 meses³⁰⁶ apareció fiebre en el 36,4% de los que recibieron la dosis de 60 microgramos y en niños de 18 a 36 meses³⁰⁰ destacó la irritabilidad (69,6%, 65,0% y 57,9% tras la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente) y la fiebre (entre 38°C y 39°C en el 13,0% y el 26,3% y entre 39°C y 40°C el 8,7% y el 5,3%, tras la primera y tercera dosis, respectivamente). Entre los 2 y 10 años la fatiga, las mialgias y las cefaleas fueron la reacción adversa sistémica más común. La fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ apareció, tras cualquier dosis de la pauta, en el 30% de los de ≥ 2 a ≤ 4 años y en el 18% de los de ≥ 4 a ≤ 10 años. En los de ≥ 2 a ≤ 4 años el 9,5% tuvieron temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$ ³⁰⁷.

Impacto y efectividad tras su uso en brotes epidémicos

Dado que ningún país la incluye sistemáticamente en su calendario de vacunación, solo se dispone de datos tras su uso como respuesta a brotes epidémicos. No se han publicado, por tanto y hasta ahora, datos de impacto y/o efectividad.

En el año 2016, tras la aparición de dos casos de enfermedad meningocócica por serogrupo B en la Universidad de New Jersey²⁶⁰, se decidió, tras el análisis de la cepa por citometría de flujo, utilizar la vacuna MenB-fHbp en esquema de tres dosis para alrededor de 35.000 personas de la Universidad. Se desconoce la evolución del brote.

Se utilizó, adicionalmente, esta vacuna en un brote en la Universidad de Oregón²⁶¹ y en una escuela de Rhode Island, ambas en 2015/2016. En la primera, 1.255, 594 y 64 alumnos recibieron una, dos o tres dosis de vacuna, respectivamente, mientras que en la segunda 3.525, 2.988 y 3.045 alumnos recibieron una, dos o tres dosis³¹⁹. No se dispone de información acerca de la evolución de los brotes.

Transporte nasofaríngeo

Se estudió el efecto de la vacuna en los brotes de Oregón y Rhode Island en el transporte nasofaríngeo. En el primero²⁶¹ los hallazgos sugirieron que la vacuna carecía de un efecto amplio y rápido sobre el transporte de la cepa causante, lo que apoya a que el uso de la vacuna durante un brote es poco probable que genere inmunidad poblacional, por lo que es indispensable, para el control del mismo, una alta cobertura de vacunación. En el de Rhode Island los resultados fueron similares a pesar de una alta cobertura de vacunación: no redujo ni el transporte a escala colectiva ni evitó su adquisición a escala individual, lo que enfatiza la importancia de la quimioprofilaxis y de alcanzar altas coberturas de vacunación en ese contexto³¹⁹.

Uso sistemático en países

Hasta la fecha solamente en EEUU se contempla la vacunación de adolescentes sin factores de riesgo, a discreción del clínico¹⁶³.

Diferencias entre las vacunas MenB-fHbp y 4CMenB

Ambas son vacunas proteicas desarrolladas según estrategias distintas, pero con la intención de proporcionar amplia cobertura de protección. Solo la vacuna 4CMenB está autorizada para su uso en menores de 10 años. Mientras que 4CMenB incluye tres antígenos (siendo uno de ellos una variante (peptídica) de una de las subfamilias de fHbp) más una VME, la vacuna MenB-fHbp incluye una variante (peptídica) de cada una de las subfamilias de fHbp. No hay estudios de eficacia comparativa ("head to head") y los de inmunogenicidad han utilizado diferentes antígenos y criterios por lo que son difícilmente comparables²³⁸.

Los títulos de anticuerpos tras la administración de las dos vacunas caen con cierta rapidez y aunque generan respuestas anamnésicas por memoria inmune, ésta no es suficiente para evitar la enfermedad meningocócica debido a su corto periodo de incubación. Ambas tienen el potencial de proporcionar protección cruzada para serogrupos meningocócicos no B y su impacto sobre el transporte nasofaríngeo es muy limitado, si es que existe. Un dato en común es la alta reactogenicidad con dolor local en adolescentes y cuadros de fiebre alta en lactantes.

La vacuna 4CMenB dispone de datos de compatibilidad con las más utilizadas en los calendarios sistemáticos infantiles, mientras que la vacuna MenB-fHbp tiene datos con las vacunas utilizadas comúnmente en adolescentes.

3.4.4. Conclusiones

Conclusiones vacuna 4CMenB (Bexsero)

1. A pesar de llevar comercializada varios años y en uso sistemático en lactantes de varios países, solamente el Reino Unido ha publicado datos postcomercialización que abarcan los tres primeros años desde su inclusión sistemática en población infantil. Los datos disponibles en Inglaterra sugieren un impacto positivo de la vacunación a partir de la semana 18 de vida y una enfermedad menos grave en vacunados. Sin embargo, después de estos tres años no se han publicado datos concluyentes de efectividad que abarquen todo el periodo. Debido a las diferencias en la expresión de las lipoproteínas de los aislamientos de MenB según las zonas geográficas, no es sencillo cuantificar cual podría ser el impacto o la efectividad de la vacuna en nuestro medio.

2. Debido a la corta vida media de alguno de los anticuerpos postvacunales se desconoce la duración de la protección y, por tanto, la necesidad de administrar periódicamente dosis de recuerdo.
3. Lo publicado hasta ahora sugiere un impacto nulo o marginal de la vacuna sobre el transporte nasofaríngeo del MenB y, por consiguiente, no parece capaz de generar protección comunitaria.
4. Tras su uso poblacional en el Reino Unido se ha constatado, en los lactantes vacunados concomitantemente con las otras vacunas del calendario sistemático, un alto índice de consultas con el sistema sanitario por cuadros febriles, incluso con cobertura antitérmica profiláctica, por lo que no se conoce cuál sería la aceptación parental de la vacuna en el caso de administrarla junto a otras vacunas del calendario infantil. En edades posteriores la tolerancia a la vacuna es buena, destacando el dolor local como efecto adverso más común.
5. La vacuna tiene el potencial de proteger frente a serogrupos meningocócicos no B.

Conclusiones vacuna MenB-fHbp (Trumenba)

1. La única experiencia postcomercialización de la vacuna MenB-fHbp en la vida real proviene de su uso con ocasión de brotes epidémicos en ambientes cerrados.
2. La vacuna incluye las dos subfamilias de la lipoproteína fHbp, pero no cubriría el 100% de las cepas de MenB, a no ser que, y de forma teórica, las lipoproteínas se expresaran en cantidad suficiente y fuera corta la distancia antigénica entre las de las cepas circulantes y las vacunales.
3. La indicación de la vacuna es para personas de 10 o más años, por lo que su uso queda restringida a edades donde es menor la incidencia de enfermedad meningocócica por este serogrupo respecto del lactante. En este grupo de edad la tolerancia es buena con reactogenicidad local como efecto adverso más común.
4. Al igual que con la vacuna 4CMenB, la vida media de los anticuerpos postvacunales es corta. Tras su uso en pequeña escala no parece que tenga un papel relevante en reducir el estado de portador, pero sí tiene el potencial de proteger frente a serogrupos no B.

4. Evaluación económica

4.1. MenACWY

En escenarios en los que se administra de manera sistemática vacunas conjugadas monovalentes frente a MenC (como en España), los resultados de estudios coste-efectividad del uso de vacunas conjugadas frente a MenACWY, dependen en gran medida de la situación epidemiológica de la EMI por los serogrupos A, W e Y, del precio de la vacuna y de la capacidad de la vacunación de inducir protección comunitaria^{320,321,322}. En general, a medida que aumenta la tasa de incidencia de los serogrupos no C, sobre todo MenW (alta letalidad y morbilidad), se observa que la vacunación frente a MenACWY resulta coste-efectiva, sobre todo en adolescentes^{320,322}.

Los estudios publicados reflejan situaciones distintas a la observada actualmente en España, caracterizada por un incremento rápido del número de casos por serogrupos W e Y. La utilización de vacunas conjugadas tetravalentes debe contemplarse como una medida de salud pública ante una situación de aumento de la incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna. Este ha sido también el razonamiento utilizado en el Reino Unido¹⁵⁰ y en Holanda¹⁴⁴ para realizar el cambio de la estrategia de vacunación.

El impacto económico de implantar la vacunación sistemática con las vacunas MenACWY depende de la estrategia elegida y del precio que se obtenga de la adquisición de la vacuna para su utilización sistemática. Ver más información en el apartado de [recomendaciones](#).

4.2. MenB

En el informe realizado por el ECDC en 2015 sobre la introducción de la vacuna 4CMenB en el calendario³²³, se señala que además de la tasa de incidencia y de la cobertura de las cepas circulantes por la vacuna, los estudios de coste-efectividad ayudan en la toma de decisión. Debido a que los parámetros mencionados difieren entre los distintos territorios, es difícil la comparación de los estudios de coste-efectividad en los distintos países europeos. Aun así, en ninguno de los cuatro países que han publicado resultados (Francia³²⁴, Alemania³²⁵, Italia^{326,327} y Holanda³²⁸), se obtiene una razón coste-utilidad incremental (RCUI) coste-efectiva al precio actual de la vacuna.

El Reino Unido²⁷⁹ fue el primer país que incluyó la vacuna en su calendario de vacunación infantil. Esta decisión se basó en un análisis económico²⁷⁹ en el que se concluía que la vacuna sería coste-efectiva si el precio fuera de 3£ por dosis y se asumiera una cobertura de cepas del 88%, un 30% de eficacia frente al transporte nasofaríngeo, un 95% de eficacia frente a la enfermedad invasiva y una incidencia de enfermedad que tuviera en cuenta amplios periodos de tiempo. El precio por dosis podría alcanzar los 6-7£ si se suprimiera la dosis de vacuna MenC en primer año de vida o implantando un esquema de vacunación 2+1. Si se combinaran varias asunciones favorables el precio por dosis podría llegar hasta las 22£. En cuanto a la vacunación sistemática en el segundo año de vida, los resultados sugieren que la vacunación podría ser coste-efectiva a un precio igual o inferior a 8£, pero no lo sería para la vacunación a los 3 a 4 años de edad a ningún precio²⁷⁹.

En España, el documento elaborado por la Ponencia de Vacunas en 2013³ evaluó el impacto potencial de la vacunación sobre la carga de la enfermedad reflejando que sería necesario vacunar a 12.853 menores de 12 meses en España (entre 10.427 y 18.469 niños) para prevenir un caso en este grupo de edad y para prevenir un fallecimiento en el mismo grupo de edad, sería necesario vacunar a 117.827 menores de 12 meses (entre 95.648 y 169.377). Todo esto asumiendo una efectividad de la vacuna del 100%. Además, se estimó con la incidencia de EMI por MenB de la temporada 2011-2012 (11,28 casos por 100.000 habitantes) mientras que la de 2017-2018 es 5,85 casos por 100.000 habitantes. Esta información se ha corroborado en un estudio del coste-efectividad de la introducción de esta vacuna en el calendario en España, donde se concluye que la vacunación con 4CMenB (Bexsero) no resulta coste-efectiva y que sería necesario un precio muy bajo por dosis (<5,6€ o <1,52€, según umbral seleccionado) para que la introducción de la vacuna en calendario resultara eficiente³²⁹.

5. Consideraciones clave

A continuación, y tras la evaluación realizada, se exponen los aspectos más relevantes:

1. En las cuatro últimas temporadas epidemiológicas se observa un aumento de la EMI ocasionado por el incremento de casos por los serogrupos W e Y (MenW y MenY) y un ligero aumento de casos por MenC, que afectan sobre todo a la población mayor de 15 años de edad.
2. La mayoría de los casos de EMI en España están causados por MenB y afectan fundamentalmente a la población menor de 5 años de edad. Desde el año 2000 se observa un descenso paulatino de la tasa de incidencia de EMI por este serogrupo. El descenso observado en menores de 12 meses desde la temporada 2013-2014 se evidencia tanto en el grupo de 6 a 11 meses como en el de 0 a 5 meses. En este último grupo no es esperable observar la posible protección por la vacunación, ya que no se alcanzaría hasta los 10-14 días tras la segunda dosis.
3. El aumento de la incidencia por serogrupos W e Y observado en las últimas temporadas epidemiológicas afecta a un número creciente de CCAA, especialmente en las dos más recientes. Este incremento también se ha producido en países de nuestro entorno y, en el caso de MenW, se debe a la expansión de una cepa específica del CC 11 (cc11), denominada hiperinvasiva por causar brotes y epidemias con alta morbilidad y mortalidad.
4. La vacunación MenC de rescate realizada tras la introducción de la vacunación en el calendario en el año 2000, consiguió controlar la EMI por MenC en toda la población por el desarrollo de protección comunitaria. La pérdida parcial de ésta podría explicar el aumento de la incidencia que se está observando en España en las últimas tres temporadas epidemiológicas.
5. Disponemos de dos vacunas conjugadas MenACWY efectivas y seguras para la prevención de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna. Varios países de nuestro entorno están incorporando estas vacunas en el calendario de vacunación con diferentes estrategias. En este momento no está totalmente cuantificado el efecto sobre el transporte nasofaríngeo debido al poco tiempo transcurrido desde su introducción y al número de casos. De cualquier forma, faltan datos para prever si la protección comunitaria generada por estas vacunas frente a los serogrupos incluidos en las mismas, incluyendo MenC, será similar o inferior a la generada por vacunas monocomponentes frente a MenC.
6. Actualmente se dispone de dos vacunas proteicas frente al serogrupo B, 4CMenB y MenB-fHbp. La vacuna 4CMenB se está utilizando en la vacunación sistemática en menores de 2 años de edad en algunos países de nuestro entorno. La estrategia de vacunación con pauta 2+1, establecida desde el otoño de 2015 en Inglaterra en la población infantil, sugiere, en ese país, un impacto directo sobre la EMI por MenB en determinadas edades. Debido a diferencias en la expresión de las lipoproteínas de las cepas circulantes en España y el Reino Unido, resulta difícil extrapolar los efectos observados. La información disponible en este momento muestra una corta duración de la protección, ausencia de protección en la población no vacunada y, aunque hay datos provisionales para diferentes periodos, no se dispone de los datos de efectividad tras tres años de utilización en Inglaterra. Además, hay que resaltar su alta reactogenicidad cuando se administra concomitantemente con las vacunas del calendario infantil.

6. Posibles estrategias de vacunación

6.1. Con vacunas conjugadas frente a MenACWY

En la tabla 35 se muestran algunas de las posibles estrategias de vacunación que se han contemplado para el control de la EMI por MenCWY. A continuación, se describen los componentes esenciales que se han considerado en la vacunación sistemática y para establecer protección comunitaria.

6.1.1. Vacunación sistemática

Teniendo en cuenta las características de la transmisión de *N. meningitidis*, la situación epidemiológica de la EMI en los últimos años y el conocimiento actual sobre la efectividad de las vacunas conjugadas y la persistencia de la protección, se podrían plantear las siguientes estrategias de vacunación con MenACWY en función de los grupos de edad:

- Vacunación en adolescentes (a los 12 o a los 14 años). Con esta estrategia se pretende vacunar al principal grupo de población que transporta y transmite meningococo³³⁰. Se obtendrá protección directa frente a MenWY en la cohorte vacunada y se continuará proporcionando protección directa y comunitaria frente a MenC (se lleva vacunando a esta edad desde 2013). Simultáneamente irá manifestándose la protección comunitaria frente a MenWY, que se espera que sea plena años después de implantado el Programa, siempre y cuando se alcancen y mantengan altas coberturas de vacunación. En teoría, una vez establecida la protección comunitaria se podría valorar la eliminación de la vacunación en el resto de edades²⁷.

Para ello se propone la sustitución de la vacunación actual frente a MenC a los 12 años por MenACWY a los 12 o 14 años de edad. A continuación, se mencionan las ventajas e inconvenientes de vacunación en cada edad.

- Vacunación a los 12 años de edad:
 - Vacunación junto con VPH. Se estima una aceptación de la vacuna MenACWY equiparable a la actual MenC.
 - La vacunación proporciona protección a edad más temprana y se podrían obtener mejores coberturas de vacunación.
 - La duración de la protección conferida por la vacunación es de al menos 10 años (tiempo de seguimiento hasta el momento), por lo que se protegería hasta los 22 años.
- Vacunación a los 14 años de edad:
 - Vacunación junto con Td. Podría contribuir a un aumento de la cobertura de Td, pero también podría ocurrir que se obtuviera una cobertura más baja de MenACWY, menor de la actual con MenC a los 12 años. Habitualmente se obtienen altas coberturas de vacunación frente a meningococo en cualquier edad. También se obtienen mejores coberturas de Td a los 14 años que de VPH a los 11-12 años
 - Posible mayor inmunogenicidad vacunando a mayor edad en la adolescencia. Se han observado títulos de anticuerpos más elevados en adolescentes de 15 años con respecto a 10 o 12 años de edad (diferencia no estadísticamente significativa), lo que se explica por la madurez del sistema inmune¹¹².
 - Mayor impacto directo al vacunar a una edad que actualmente presenta mayor incidencia.
 - Teniendo en cuenta que la inmunidad protectora dura al menos 10 años, esta población estará protegida hasta los 24 años, cubriendo las edades de mayor transporte nasofaríngeo de meningococo.
- Vacunación en mayores (≥65 años). Proporciona inmunidad individual frente a MenACWY en las personas vacunadas. Se actúa en el grupo de población donde se está observando el mayor número de casos de EMI por MenW y MenY, así como un aumento de casos también por MenC, por lo que la vacunación puede servir como medida de control de EMI por MenCWY en este grupo de población. Sin embargo, teniendo en cuenta el amplio número de cohortes en ≥65 años, la falta de

agregación de casos en un rango de edad y la dificultad de alcanzar altas coberturas de vacunación (la vacunación frente a gripe en este grupo de población en 2017 fue del 55,5%) no es sencillo elegir las cohortes idóneas para la vacunación. La respuesta inmunitaria es peor que en adolescentes, siendo menor a mayor edad³³⁰. Igualmente, la duración de la inmunidad es menor que en la población adolescente, por lo que el número de casos a vacunar para evitar un caso será probablemente mayor que cuando se vacuna a personas más jóvenes.

- Vacunación en la población infantil. Proporciona protección individual frente a MenACWY en vacunados. Aunque la mayor incidencia de EMI se observa en la población infantil menor de 5 años de edad, la EMI por MenW y MenY se está observando fundamentalmente en la población a partir de los 15 años de edad. Teniendo en cuenta la evolución de la EMI por MenW y MenY en otros países, podría optarse por proteger inicialmente también a la población infantil. La estrategia de vacunación a partir del primer año de edad con vacunas conjugadas ha mostrado ser efectiva en la prevención de EMI en los menores de 12 meses de edad, siempre que se haya realizado una vacunación de rescate amplia en adolescentes y jóvenes. .

6.1.2. Importancia de establecer la protección comunitaria

El conocimiento actual sobre la relación entre el transporte nasofaríngeo de meningococo y la incidencia de EMI en países con predominio de MenB y MenC, muestra que la tasa de portador es más alta en personas de 19 años (23,7%) que en la población infantil (4,5%) y en mayores de 50 años (7,8%)³³⁰. Además, hay estudios que demuestran el efecto de las vacunas MenACWY sobre el transporte nasofaríngeo de los serogrupos de meningococo CWY^{190,191}. Esta evidencia se ha utilizado en los países de nuestro entorno, como Inglaterra³⁶ y Holanda²⁶, para establecer la estrategia de vacunación frente a MenACWY, que incluye la vacunación de rescate de varias cohortes de adolescentes y jóvenes.

La experiencia de varios países, incluido España, ha mostrado el importante impacto que la captación activa y vacunación frente a MenC de adolescentes y jóvenes ha tenido en el control de la EMI por MenC^{2,55,64}. El actual programa de vacunación infantil frente a MenC incluye la administración de tres dosis (4 meses, 12 meses y 12 años de edad). La mayor parte de las CCAA incluyeron campañas de captación activa o rescate en población ≤6 años de edad tras el año 2000 y algunas CCAA en otras cohortes de población hasta los 18-20 años de edad², lo que contribuyó a establecer de forma rápida una protección comunitaria que impidió en gran medida la transmisión del patógeno. Desde el año 2000, se ha observado una disminución progresiva en la incidencia de esta enfermedad hasta la temporada 2013-2014 y un ligero aumento de los casos en las últimas temporadas (ver apartado 2).

Tras dos años de vacunación sistemática frente a MenACWY en Inglaterra, y tras haber realizado captación activa de jóvenes hasta los 18 años y entre los 18 y 25 años de edad, se observa un descenso de casos por MenW y MenY en el grupo de edad 15-19 años y 20-24 años³⁷ y se está comenzando a observar el efecto indirecto en otros grupos de edad³³¹. En Holanda se observaron similitudes con Inglaterra en la epidemiología de EMI por MenC y también por MenW. En ambos países, la EMI por MenW afectaba inicialmente a la población ≥65 años de manera predominante y posteriormente a los mayores de 25 años²⁶. En Inglaterra, consideraron la necesidad de implantar una estrategia de vacunación frente a MenACWY con carácter de urgencia en 2015, cuando comenzaron a observar el incremento de casos por MenW (cc11) en todos los grupos de edad³³². Holanda también ha establecido la vacunación de rescate de la población joven (entre los 14 y los 18 años de edad).

Para establecer una protección comunitaria y controlar la enfermedad por MenCWY de manera más rápida es necesario realizar vacunación de rescate de varias cohortes de población adolescente, preferiblemente durante uno o dos años. Además, se obtendrá protección directa en las cohortes vacunadas. Las cohortes a captar deberían incluir desde los 13 y los 18 años de edad e, idealmente, extenderse a jóvenes de 18 a 25 años de edad^{27,36,37}.

Por lo tanto, partiendo de la situación epidemiológica actual en España, en la que se observa un aumento de EMI por serogrupos W e Y y un leve aumento de casos por serogrupo C, se estima que para establecer protección comunitaria frente a los serogrupos W e Y será necesario la vacunación sistemática durante varios años, preferentemente a población adolescente y joven. Para obtener un impacto más temprano sobre la enfermedad, es recomendable, además, poner en marcha una campaña de captación y vacunación de varias cohortes de adolescentes y jóvenes en un periodo corto de tiempo (uno o dos años) **y de manera coordinada y simultánea en las CCAA** (en tiempo y en cohortes a vacunar). De esta

manera se pretende reducir el transporte nasofaríngeo de los serogrupos incluidos en la vacuna y controlar en corto espacio de tiempo la EMI por los serogrupos C, W e Y en España.

La información disponible en este momento sobre la protección comunitaria generada tras el empleo de vacunas tetravalentes MenACWY todavía no es muy concluyente debido al corto tiempo desde su introducción y al número de casos. Por un lado, se ha demostrado el efecto de la vacunación sobre el transporte nasofaríngeo en adolescentes¹⁹⁰, pero la información procedente de un estudio realizado en Chile muestra que la colonización nasofaríngea en población infantil y adolescente de 9 a 19 años de edad es baja y no tiene relación con el aumento de EMI por cepas hiperinvasivas de MenW¹⁸³. Información preliminar tras la vacunación de adolescentes en el Reino Unido sugiere también menor impacto de la vacunación en el transporte nasofaríngeo^{192,193}.

Por lo tanto, aunque todavía no está comprobada la hipótesis de que vacunando adolescentes se desarrolle protección comunitaria frente a los serogrupos W e Y³³, pero teniendo en cuenta la evidencia de este hecho con estas y otras vacunas conjugadas, se ha incluido esta hipótesis en la consideración de las posibles estrategias de vacunación, al igual que lo han hecho los países de nuestro entorno.

Para obtener el máximo beneficio de estas estrategias, se deberán obtener altas coberturas de vacunación, por lo que sería apropiada la vacunación en centros escolares para la captación de las cohortes en edad escolar. En el análisis realizado de las coberturas de vacunación del año 2017 (anexo 3), se observa un promedio de coberturas de vacunación superior en las CCAA con la estrategia escolar implantada para el 100% de la población diana, con respecto al promedio de coberturas de vacunación en las otras CCAA. En concreto, se observa una diferencia de más de 4 puntos porcentuales en MenC en la adolescencia (cohorte 2004), 15 puntos en VPH (cohorte 2004) y 7 puntos en Td, (cohorte 2002).

Tabla 35. Posibles estrategias de vacunación consideradas para controlar la EMI por serogrupos C, W e Y.

Estrategia	Descripción	4 meses	12 meses	12 o 14 años	Captación adolesc (al menos 3 cohortes)	Mayores (65-70 años)	Dosis anuales MenACWY necesarias para 100% ¹	Dosis necesarias para 90%
0	Actual	MenC	MenC	MenC	-	-	-	-
1	Inm Comunitaria ACWY (tras varios años)	MenC	MenC	MenACWY	-	-	488.815	439.934
	Inm Comunitaria ACWY más rápida	MenC	MenC	MenACWY	MenACWY	-	1.908.468	1.717.621
2	Inm Comunitaria ACWY+infancia ACWY	MenC	MenACWY	MenACWY	-	-	904.565	814.109
	Inm Comunitaria ACWY rápida+infancia ACWY	MenC	MenACWY	MenACWY	MenACWY	-	2.324.218	2.091.796
3	Inm comunitaria+ mayores ACWY	MenC	MenC	MenACWY	-	MenACWY	3.342.986	3.008.687
	Inm comunitaria rápida+ mayores ACWY	MenC	MenC	MenACWY	MenACWY	MenACWY	4.762.639	4.286.375
4	Inm Comunitaria ACWY+infancia+mayores	MenACWY	MenACWY	MenACWY	-	MenACWY	4.174.486	3.757.037
	Inm Comunitaria ACWY rápida+infancia+mayores	MenACWY	MenACWY	MenACWY	MenACWY	MenACWY	5.594.139	5.034.725
5	Inm Comunitaria ACWY rápida+infancia ACWY	-	MenACWY	MenACWY	MenACWY	-	2.324.218	2.091.796

¹ según población INE

Un aspecto imprescindible de cualquier estrategia es conocer la disponibilidad de dosis de vacunas MenACWY para los próximos años.

Independientemente de la estrategia seleccionada, es fundamental mantener la vigilancia de la EMI, incluyendo la detección y la caracterización molecular de las cepas causantes, para detectar posibles cambios que aconsejen modificaciones en la estrategia que finalmente se decida.

6.2. Con vacunas proteicas frente a MenB

De las dos vacunas disponibles frente a MenB, solo 4CMenB (Bexsero) tiene indicación de utilización en la población infantil con mayor prevalencia de EMI, es decir, en menores de 5 años. La vacuna MenB-fHbp (Trumenba) está autorizada en este momento para su utilización a partir de los 10 años de edad.

Aunque, según muestra la epidemiología de la EMI en España, el serogrupo B continúa siendo el más aislado, mayoritariamente en menores de 5 años, continúa el descenso paulatino de la tasa de incidencia desde el año 2000, sobre todo en este grupo de edad. Por lo tanto, teniendo en cuenta las limitaciones de la vacuna (corta duración de la protección, no desarrollo de protección comunitaria y ausencia de los datos

de efectividad tras utilización de la vacuna durante 3 años en Inglaterra) y la situación epidemiológica, no se considera su inclusión en el calendario de vacunación en el momento actual.

7. Recomendaciones

1- Vacunación frente a MenACWY

Teniendo en cuenta las características de la transmisión de meningococo, la situación epidemiológica de la EMI en los últimos años, el conocimiento actual sobre la efectividad de las vacunas conjugadas y la persistencia de la protección, se considera prioritaria la vacunación de adolescentes y adultos jóvenes, realizando vacunación de rescate de manera simultánea en todas las CCAA, con la finalidad de tener impacto epidemiológico cuanto antes. Para ello se recomienda:

a. Vacunación sistemática en población adolescente

Se sustituirá la vacunación actual a los 12 años de edad con vacunas MenC por vacunas MenACWY. De esta manera se espera obtener impacto directo en este grupo de edad y una duración de la protección al menos hasta los 17-18 años, cuando la transmisión de meningococo es mayor.

b. Captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes

La finalidad es establecer una protección comunitaria frente a MenW y MenY, manteniéndola frente a MenC.

Para ello se realizará una vacunación de rescate de manera coordinada en todas las CCAA, que abarcará 2-3 años (en función de las dosis disponibles) para cubrir la población hasta los 18 años de edad, es decir, las cohortes de nacimiento entre 2001 y 2006. La estrategia deberá dirigirse a alcanzar altas coberturas de vacunación, utilizando, si es posible, la captación de la población escolarizada en los centros educativos.

Con la finalidad de desarrollar cuanto antes una protección comunitaria, se vacunará en primer lugar a las cohortes 2001 a 2003, pues a estas edades la transmisión es mayor que a edades más jóvenes. Posteriormente, se captará y vacunará a las cohortes 2004 a 2006.

c. No inclusión de la vacunación en población infantil en este momento

Actualmente, no se observa una tendencia clara en cuanto a la evolución de la EMI por MenW y MenY en la población infantil. Sin embargo, la realidad epidemiológica puede cambiar y si se detectara un cambio de tendencia de la enfermedad en la infancia antes de que se instaure la protección comunitaria, estaría justificada la inclusión de la vacunación con MenACWY en esta población.

2- No inclusión de la vacunación frente a MenB

La situación epidemiológica actual, junto a las incertidumbres que rodean al uso de la vacuna, hacen que no se considere su inclusión en el calendario de vacunación (ver razonamiento en apartados [5. Consideraciones clave](#) y [6.2. vacunas MenB](#)).

3- Vacunación en grupos de riesgo

En grupos de riesgo, se mantienen las recomendaciones en “Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones”⁶.

4- Vigilancia de la situación de EMI en la población

La vigilancia de la enfermedad, que debe incluir la caracterización genética de los agentes causales, permitirá valorar el impacto de la vacunación y detectar cualquier cambio de tendencia de la enfermedad que requiera realizar los cambios oportunos en la estrategia de vacunación.

8. Impacto presupuestario

El presupuesto necesario para la implantación de la vacunación sistemática en adolescentes depende del precio de las vacunas y de la cobertura de vacunación que se alcance en la población diana. Aunque se entiende que el precio puede variar, para realizar los cálculos se ha considerado como referencia el precio máximo (sin IVA) establecido para las vacunas frente a MenACWY y MenC en el Acuerdo Marco de vacunas de calendario para el periodo 2017-2019 (32,3 y 14,45 €/dosis sin IVA, respectivamente)³³³.

En la tabla 36 se incluye el supuesto de comenzar con vacunación sistemática y la vacunación de rescate en 2019. El cambio de la vacunación sistemática frente a MenC por MenACWY en la adolescencia supondría un incremento de unos 9 millones de euros anuales, suponiendo que se alcance una cobertura de vacunación del 95% (en el año 2017 se observó una cobertura global en España del 88% en la población nacida en 2004, con cinco CCAA con coberturas $\geq 95\%$ -ver tabla 28-). Debe tenerse en cuenta que el precio puede variar al introducir esta vacuna en el calendario de vacunación sistemático, por lo que este cálculo indicaría el precio máximo que alcanzaría esta modificación.

Con respecto a la vacunación de rescate de tres cohortes de adolescentes adicionales en 2 años, se estima un impacto presupuestario aproximado máximo total de entre 39,4 y 44,3 millones de euros por año para alcanzar una cobertura de vacunación del 80% en las cohortes de más edad y del 90% en las cohortes de menor edad.

El impacto presupuestario es un cálculo muy simple de la inversión a realizar y que no tiene en cuenta el gasto que supone para el Sistema Nacional de Salud cada caso de EMI ni el ahorro que supone evitar los casos posibles mediante la vacunación. Tampoco tiene en cuenta el coste desde una perspectiva comunitaria.

Tabla 36. Estimaciones de impacto presupuestario de sustitución de vacunación MenC por MenACWY y vacunación de rescate en dos ejercicios (2019 y 2020)

Ejercicio	Año de nacimiento											Cohortes a vacunar	Cobertura	Dosis necesarias	Impacto económico (con IVA)	Precio unit. (sin IVA)
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011					
2019	Rescate	Rescate	Rescate				Calendario					Rescate	3	80%	1.173.156	39.408.656,35
	18 años	17 años	16 años				12 años *					Calendario	1**	95%	464.374	8.620.638,94
2020				Rescate	Rescate	Rescate		Calendario				Rescate	3	90%	1.319.801	44.334.755,19
				16 años	15 años	14 años		12 años				Calendario	1	95%	464.374	8.620.638,94
2021									Calendario			Rescate	0			
									12 años			Calendario	1	95%	464.374	8.620.638,94
2022										Calendario		Rescate	0			
										12 años		Calendario	1	95%	464.374	8.620.638,94
2023											Calendario	Rescate	0			
											12 años	Calendario	1	95%	464.374	8.620.638,94

*Parte de la cohorte de 2007 ya habrá recibido MenC cuando se implante el cambio y deberá ser rescatada posteriormente con vacunación frente a MenACWY (coste no incluido)

**Impacto infraestimado por la parte de cohorte que ya recibió MenC (en estos el coste unitario es 32,30 al revacunar con MenACWY)

***Diferencia entre el coste MenC y MenACWY

9. Repercusiones de la modificación

El objetivo que se busca con las recomendaciones propuestas es mejorar el control de la EMI con las vacunas disponibles.

Teniendo en cuenta la actual vacunación con vacunas MenC, se supone que la sustitución de la dosis en adolescentes por MenACWY no supondrá cambio en la actitud de la población a la vacunación.

Se aconseja realizar la vacunación de rescate en todas las CCAA de manera coordinada y simultánea y con una estrategia dirigida a alcanzar altas coberturas, por lo que, si es posible, se captará a la población escolar en los centros educativos. Además, será necesario realizar una campaña de promoción específica para comunicar al personal sanitario y a la población la pertinencia de la vacunación y asegurar, con ello, altas coberturas de vacunación.

10. Aspectos éticos

La vacunación sistemática frente a MenACWY que se propone en la adolescencia sustituirá a la vacunación frente a MenC incorporada en el calendario común de vacunación infantil desde el año 2013. En este sentido no se prevén problemas de aceptación de esta vacunación por parte de los profesionales sanitarios ni de la población. Esta sustitución se realiza en respuesta a la situación epidemiológica actual en España y la evolución observada en los países de nuestro entorno.

La realización de una campaña de vacunación de rescate se considera necesaria para proporcionar protección, tanto a las personas que se va a vacunar como al resto de la población, ya que es precisamente la población adolescente y joven el principal reservorio para la transmisión de meningococo. De esta manera, se beneficiará además toda la población por el desarrollo de una protección comunitaria, por lo que es necesario que esta campaña se realice en poco tiempo y cubriendo al mayor número de cohortes posibles en función de las vacunas disponibles y preferiblemente de manera simultánea en todas las CCAA. Es necesario informar adecuadamente al personal sanitario sobre la necesidad de realización de la campaña.

En relación a las vacunas MenACWY persiste la incertidumbre en cuanto al efecto indirecto de la vacuna. Aunque todavía no se ha podido evidenciar de manera concluyente en los países próximos que han introducido campañas de vacunación de rescate en adolescentes y adultos jóvenes como consecuencia de la expansión de la cepa MenW-cc11, es de esperar, al tratarse de una vacuna conjugada, que la protección comunitaria se manifieste en un plazo no muy largo.

En el contexto epidemiológico actual, no se recomienda la introducción de la vacuna frente a MenB en el calendario sistemático de vacunación. Aunque parece que ha tenido impacto poblacional en Inglaterra (datos todavía no publicados), la vacuna no genera protección comunitaria y por tanto no tiene la capacidad de proteger a los no vacunados. Adicionalmente, la duración de la protección vacunal es corta, no se dispone todavía de datos de efectividad de la vacuna en ningún grupo de edad y persiste el interrogante relativo a la protección frente a serogrupos no B. Estos aspectos son fundamentales para considerar la implantación de un programa de vacunación. La situación actual de recomendación privada de la vacunación por parte de algunos profesionales sanitarios puede generar confusión en la población, por lo que se considera necesario difundir adecuadamente la justificación de la decisión tanto a la población general como a los profesionales sanitarios.

11. Anexos

Anexo 1. Campañas de captación y vacunación con MenC

Tabla anexo 1.1. Campañas de captación con MenC realizadas en CCAA: años de realización, grupos de edad y coberturas.

CCAA	NIÑOS			ADOLESCENTES Y ADULTOS		
	Año vacunación	Edad en campaña	Cobertura	Año vacunación	Edad en campaña	Cobertura
Andalucía	2006	1 año	72,69	2001-2005	10-19 años	-
				2012	8-12 años	77,28*
Aragón				2005-2012	11-19 años	69,7
Asturias						
Baleares				2008	14-18 años	46,29
Canarias						
Cantabria	2006-2007	< 6 años**	95,4	2003-2004	8,5-14 años	94,7
					15-19 años	53,3
Castilla y León				2004	10-17 años	86,55
Castilla-La Mancha				2003-2004	>9 - <19 años	76,42
Cataluña				2001	6-14 años	22,8-61,3
					15-19 años	2,9-11,2
C. Valenciana				2002-2006	< 20 años	25,7-100***
Extremadura				2003	10-13 años	90,67
				2004	15-19 años	78,89
Galicia				2006	13-17 años	94,38
					18-25 años	76,25
Madrid				2004	10-19 años	79,08
Murcia	2009-2013	< 6 años**	-	2004	10-20 años	79,73
Navarra				2004	10-16 años	95,8
País Vasco				2005	12-20 años	84,7
La Rioja				2001-2002	9-16 años	96,1
Ceuta						
Melilla				2011	11 y 16-18 años	-
				2012	13 y 17-18 años	-
				2013	15-17 años	-

* datos provisionales hasta noviembre 2012; ** Niños con vacuna administrada solamente en el primer año de vida

*** Información cobertura de año 2012 (13 a 25 años de edad)

& No figuran en la tabla las campañas de captación realizadas hasta los 6-7 años en el momento de introducción de MenCC en el calendario de vacunación en 2000-2001

Anexo 2. Métodos empleados para evaluar eficacia, inmunogenicidad y cobertura de vacunas frente a enfermedad meningocócica.

	Vacunas basadas en antígenos capsulares	Vacunas basadas en antígenos proteicos	
		Bexsero	Trumenba
Eficacia	Deducida a partir de datos de inmunogenicidad		
	Vacunas basadas en antígenos capsulares	Vacunas basadas en antígenos proteicos	
		Bexsero	Trumenba
Inmunogenicidad	Actividad bactericida del suero (ABS) utilizando una fuente de complemento exógeno		
	(parámetro subrogado de protección)		
	• Fuente de complemento exógeno:		
	Humano (ABSh) o de conejo (ABSr)	Humano (ABSh)	
	• Cepas diana utilizadas durante el desarrollo clínico:		
	Cepa de referencia expresando el mismo polisacárido capsular que el utilizado en la vacuna	Cuatro cepas de referencia, cada una de ellas homóloga para cada uno de los 4 antígenos vacunales (fHbp, NHBA, NadA y PorA)	Cuatro cepas heterólogas para el antígeno vacunal (fHbp)*
	Vacunas basadas en antígenos capsulares	Vacunas basadas en antígenos proteicos	
		Bexsero	Trumenba
Cobertura	Se asume que la vacuna ofrece protección frente a todas aquellas cepas que expresan el polisacárido capsular (serogrupo) diana	Debido a la gran diversidad que presentan los antígenos proteicos incluidos en estas vacunas es necesario evaluar la capacidad de los anticuerpos inducidos por la vacuna para neutralizar la gran diversidad de cepas invasivas de serogrupo B con respecto a los antígenos vacunales	
		MATS	MEASURE
		Meningococcal Antigen Typing System	Meningococcal Antigen Surface Expression Assay
		• Tecnología	
		ELISA sandwich + genotipado PorA	Citometría de flujo
		• Anticuerpos empleados en el ensayo	
		Anticuerpos policlonales de conejo frente a cada uno de los antígenos vacunales recombinantes (fHbp, NHBA y NadA)	Anticuerpos monoclonales de ratón que reconocen un epitopo conservado de fHbp (reconoce todas las variantes)
		• Presentación de las cepas a testar	
		Células lisadas	Células enteras
		• Resultado	
		Potencia Relativa (PR)	Intensidad de Fluorescencia media (IFM)
		El valor de RP viene determinado por el grado de reconocimiento entre los anticuerpos específicos empleados y los antígenos presentes en la cepa testada.	El valor de IFM viene determinado por la cantidad de antígeno expresado por la cepa testada.
		• Interpretación	
		Una cepa está potencialmente cubierta por la vacuna si presenta una PR por encima de un umbral previamente definido (PBT) para al menos uno de los tres antígenos recombinantes que contiene la vacuna (fHbp, NHBA y/o NadA), y/o presenta la proteína de Clase 1 (PorA) homóloga a la de la vacuna (P1.4)	Una cepa expresa cantidad suficiente de fHbp para ser potencialmente neutralizada por los anticuerpos vacunales (siempre y cuando la variante expresada sea reconocida por los mismos) si presenta un valor de IFM por encima de un umbral previamente definido
		• Definición del umbral	
		Para definir el umbral se ha usado un panel de 57 cepas analizadas mediante MATS y ABSh	Para definir el umbral se ha usado un panel de 109 cepas analizadas mediante MEASURE y ABSh.
		• Validación, estandarización y aplicación	
Diferentes laboratorios de referencia a los que se ha transferido la metodología	Compañía productora de la vacuna		

Anexo 3. Coberturas de vacunación sistemática en 2017 según vacunación escolar o centros de salud

MenC - dosis en mayores de 10 años (12 años)

Coberturas 2017 (febrero 2018)

CCAA	vacuna	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	MenC	2004	11.986	96.359	12,44
Aragón	MenC	2004	11.321	12.665	89,39
Asturias	MenC	2004	6.049	7.791	77,64
Baleares	MenC	2004			
Canarias	MenC	2004	15.907	21.665	73,42
Cantabria	MenC	2004	5.036	5.409	93,10
Castilla-La Mancha	MenC	2004	15.498	20.963	73,93
Castilla y León	MenC	2004	19.253	21.007	91,65
Cataluña	MenC	2004	70.110	78.480	89,33
C. Valenciana	MenC	2004	45.715	51.993	87,93
Extremadura	MenC	2004	8.422	10.428	80,76
Galicia	MenC	2004	19.750	20.621	95,78
Madrid	MenC	2004	61.264	68.082	89,99
Murcia	MenC	2004	15.445	16.956	91,09
Navarra	MenC	2004	6.271	6.768	92,66
País Vasco	MenC	2004	19.230	20.293	94,76
La Rioja	MenC	2004	3.030	3.102	97,68
Ceuta	MenC	2004	1.039	1.041	99,81
Melilla	MenC	2004	925	1.142	81,00
			336.251	464.765	72,3

Andalucía (cobertura 2017): la cohorte de 2004 recibió la segunda dosis de recuerdo antes de los 10 años de edad en campaña de rescate realizada en 2012.

Asturias (cobertura 2017): cohorte de 2004 no completamente vacunada. Administración de segunda dosis de recuerdo a los 13 años.

CCAA **sin** vacunación escolar en el 100% población diana
(C.Valenciana y Andalucía vacunan pero a menos del 100% en escuela)

CCAA	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	2004	11.986	96.359	12,44
Aragón	2004	11.321	12.665	89,39
Asturias	2004	6.049	7.791	77,64
Baleares	2004			
Canarias	2004	15.907	21.665	73,42
Cantabria	2004	5.036	5.409	93,10
Castilla-La Mancha	2004	15.498	20.963	73,93
Castilla y León	2004	19.253	21.007	91,65
C. Valenciana	2004	45.715	51.993	87,93
Extremadura	2004	8.422	10.428	80,76
Galicia	2004	19.750	20.621	95,78
Madrid	2004	61.264	68.082	89,99
		220.201	336.983	65,3
sin And		208.215	240.624	86,5

CCAA **con** vacunación escolar en el 100% de la población diana

CCAA	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Cataluña	2004	70.110	78.480	89,33
Murcia	2004	15.445	16.956	91,09
Navarra	2004	6.271	6.768	92,66
País Vasco	2004	19.230	20.293	94,76
La Rioja	2004	3.030	3.102	97,68
Ceuta	2004	1.039	1.041	99,81
Melilla	2004	925	1.142	81,00
		116.050	127.782	90,8

VPH - dosis en adolescentes (12 años)

Coberturas 2017 (febrero 2018)

CCAA	dosis	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	al menos 2d	2004	25.240	47.241	53,43
Aragón	al menos 2d	2004	5.191	6.242	83,16
Asturias	al menos 2d	2003	2.772	3.792	73,10
Baleares	al menos 2d	2004			
Canarias	al menos 2d	2004	8.576	10.572	81,12
Cantabria	al menos 2d	2004	2.411	2.689	89,66
Castilla-La Mancha	al menos 2d	2004	7.366	9.697	75,96
Castilla y León	al menos 2d	2004	8.714	10.104	86,24
Cataluña	al menos 2d	2004	31.769	38.041	83,51
C. Valenciana	al menos 2d	2004	18.546	25.117	73,84
Extremadura	al menos 2d	2004	4.419	5.170	85,47
Galicia	al menos 2d	2004	7.646	9.969	76,70
Madrid	al menos 2d	2004	23.924	32.801	72,94
Murcia	al menos 2d	2004	7.005	8.135	86,11
Navarra	al menos 2d	2004	2.758	3.203	86,11
País Vasco	al menos 2d	2004	8.870	9.804	90,47
La Rioja	al menos 2d	2004	1.366	1.519	89,93
Ceuta	al menos 2d	2004	427	500	85,40
Melilla	al menos 2d	2004	518	568	91,20
			167.518	225.164	74,40

NO vacunación en centros escolares

CCAA	dosis	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	al menos 2d	2004	25.240	47.241	53,43
Aragón	al menos 2d	2004	5.191	6.242	83,16
Asturias	al menos 2d	2003	2.772	3.792	73,10
Baleares	al menos 2d	2004			
Canarias	al menos 2d	2004	8.576	10.572	81,12
Cantabria	al menos 2d	2004	2.411	2.689	89,66
Castilla-La Mancha	al menos 2d	2004	7.366	9.697	75,96
Castilla y León	al menos 2d	2004	8.714	10.104	86,24
C. Valenciana	al menos 2d	2004	18.546	25.117	73,84
Extremadura	al menos 2d	2004	4.419	5.170	85,47
Galicia	al menos 2d	2004	7.646	9.969	76,70
Madrid	al menos 2d	2004	23.924	32.801	72,94
			114.805	163.394	70,26

Vacunación en centros escolares

CCAA	dosis	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Cataluña	al menos 2d	2004	31.769	38.041	83,51
Murcia	al menos 2d	2004	7.005	8.135	86,11
Navarra	al menos 2d	2004	2.758	3.203	86,11
País Vasco	al menos 2d	2004	8.870	9.804	90,47
La Rioja	al menos 2d	2004	1.366	1.519	89,93
Ceuta	al menos 2d	2004	427	500	85,40
Melilla	al menos 2d	2004	518	568	91,20
			52.713	61.770	85,34

Td - dosis en adolescentes (14 años)

Coberturas 2017 (febrero 2018)

CCAA	antígeno	Cohorte	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	Td	2002	61.410	91.353	67,22
Aragón	Td	2002	10.226	11.975	85,39
Asturias	Td	2002	5.929	7.379	80,35
Baleares	Td	2002			
Canarias	Td	2002	19.699	21.101	93,36
Cantabria	Td	2002	4.211	4.580	91,94
Castilla-La Mancha	Td	2002	16.874	20.051	84,16
Castilla y León	Td	2002	17.750	20.029	88,62
Cataluña	Td	2002	61.947	73.831	83,90
C. Valenciana	Td	2002	38.766	49.087	78,97
Extremadura	Td	2002	7.528	10.403	72,36
Galicia	Td	2002	17.892	19.327	92,58
Madrid	Td	2002	51.398	64.353	79,87
Murcia	Td	2002	12.004	16.582	72,39
Navarra	Td	2002	6.092	6.442	94,57
País Vasco	Td	2002	16.071	17.932	89,62
La Rioja	Td	2002	2.948	3.198	92,18
Ceuta	Td	2002	551	1.061	51,93
Melilla	Td	2002	857	1.164	73,63
			352.153	439.848	80,1

CCAA **sin** vacunación escolar en el 100% población diana
(C.Valenciana y Andalucía vacunan a menos del 50% en escuela)

CCAA	numerador	denominador	cobertura
Andalucía	61.410	91.353	67,22
Aragón	10.226	11.975	85,39
Asturias	5.929	7.379	80,35
Baleares			
Canarias	19.699	21.101	93,36
Cantabria	4.211	4.580	91,94
Castilla-La Mancha	16.874	20.051	84,16
Castilla y León	17.750	20.029	88,62
C. Valenciana	38.766	49.087	78,97
Extremadura	7.528	10.403	72,36
Galicia	17.892	19.327	92,58
Madrid	51.398	64.353	79,87
Murcia	12.004	16.582	72,39
Ceuta	551	1.061	51,93
	264.238	337.281	78,3

CCAA **con** vacunación escolar en el 100% de la población diana

CCAA	numerador	denominador	cobertura
Cataluña	61.947	73.831	83,90
Navarra	6.092	6.442	94,57
País Vasco	16.071	17.932	89,62
La Rioja	2.948	3.198	92,18
Melilla	857	1.164	73,63
	87.915	102.567	85,7

12. Bibliografía

- ¹ Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente a meningococo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad y Consumo, 2005. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC_MARZO_2006.pdf [consultado el 1 de octubre de 2018].
- ² Grupo de Trabajo MenCC 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ³ Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴ Grupo de trabajo 4CMenB en situaciones especiales de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁵ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda. Modificación en “Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B”. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁶ Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁷ Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁸ Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. En Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 7ª edición, Filadelfia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2737-2752.
- ⁹ Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344(18): 1378-1388. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200105033441807> [consultado el 1 octubre 2018].
- ¹⁰ Isaacs D. Commentary: Controversies in SIGN guidance on management of invasive meningococcal disease in children and Young people. BMJ 2008; 336: 1370-1371.
- ¹¹ Guiddir T, Gros M, Hong E, et al. Unusual initial abdominal presentations of invasive meningococcal disease. Clin Infect Dis 2018; 67: 1220-1227.
- ¹² Campbell H, Parikh SR, Borrow R, et al. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. Euro Surveill 2016; 21. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175.
- ¹³ Cohn A. Meningitis. En Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 20ª edición. Washington: American Public Health Association; 2015.
- ¹⁴ Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 777-779.
- ¹⁵ Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. Vaccine 2012; 30(Supl 2): B3-9.
- ¹⁶ Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 89-96.

- ¹⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016-2019. ECDC, 2016. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ¹⁸ Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015; 71: 544-552.
- ¹⁹ Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *PLoS One* 2016; 11: e0150721.
- ²⁰ Abad R, López EL, Debbag R, et al. Serogroup W meningococcal disease: global spread and current affect on the Southern Cone in Latin America. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 2461-2470.
- ²¹ Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016; 34: 1515-1523.
- ²² Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21. pii: 30395.
- ²³ Hong E, Barret AS, Terrade A, et al. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *J Infect* 2018; 76: 149-158.
- ²⁴ Tsang RSW, Ahmad T, Tyler S, et al. Whole genome typing of the recently emerged Canadian serogroup W *Neisseria meningitidis* sequence type 11 clonal complex isolates associated with invasive meningococcal disease. *Int J Infect Dis* 2018; 69: 55-62.
- ²⁵ Eriksson L, Hedberg ST, Jacobsson S, et al. Whole-genome sequencing of emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup W in Sweden. *J Clin Microbiol* 2018; 56. pii: e01409-e01417.
- ²⁶ Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in The Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health* 2017; 2: e473-e482.
- ²⁷ Knol MJ, de Melker HE, Berbers GAM, et al. Meningococcal disease in the Netherlands. Background information for the Health Council RIVM Report 2017-0031. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministry of Health, Welfare and Sport 2017. Disponible en: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ²⁸ Martin NV, Ong KS, Howden BP, et al. Communicable Diseases Network Australia MenW Working Group. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013-2015. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40: E454-E459.
- ²⁹ Törös B, Hedberg ST, Unemo M, et al. Genome-Based Characterization of Emergent Invasive *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates in Sweden from 1995 to 2012. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2154-2162.
- ³⁰ Bröker M, Bukovski S, Culic D, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: high importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1725-1728.
- ³¹ Whittaker R, Gomes Dias J, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine* 2017; 35: 2034-2041.
- ³² European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-invasive-meningococcal-disease_1.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ³³ Booy R, Gentile A, Nissen M, et al. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 1-11.
- ³⁴ Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(28): pii=21188.
- ³⁵ Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016/2017. Health Protection Report Volume 11 Number 38. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655626/hrp3817_1_MD.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ³⁶ Campbell H, Edelstein M, Andrews N, et al. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1184-1187.
- ³⁷ Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017/2018. Health Protection Report Volume 12 Number 38. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/751821/hpr3818_1_MD.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].

- ³⁸ Chatelet du IP, Deghmane AE, Antona D, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *J Infect* 2017; 74: 564-574.
- ³⁹ Agence nationale de santé publique. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérogrupo W en France Point au 31 décembre 2017. Santé publique France, 2017. Disponible en: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/143447/520004/version/6/file/IIM-serologieW_311217.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴⁰ Staten Serum Institut. Meningococcal Disease 2016. Epi-News About disease and vaccines 2017: Nº 49. Disponible en: <https://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=No-49---2017---EPI-NEWS&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fEnglish%2fNews%2fEPI-NEWS%2f2017%2fNo+49+-+2017.aspx%3fpdf%3d1> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴¹ Ministry of Health. Meningococcal disease: Information for general practitioners and emergency departments. New Zealand, 2018. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/meningococcal/meningococcal-disease-information-general-practitioners-and-emergency-departments> [consultado el 21 de noviembre de 2018].
- ⁴² Food and Drug Administration. Ficha técnica de Menactra. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM201349.pdf> [consultado el 4 diciembre 2018].
- ⁴³ Grupo de trabajo Revisión del Calendario de Vacunación 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del calendario de vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴⁴ Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf [consultado el 7 diciembre 2018].
- ⁴⁵ Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 77-87.
- ⁴⁶ Borrow R, Andrews N, Goldblatt D et al. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infection and immunity* 2001; 69: 1568-1573.
- ⁴⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Menjugate. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/66600/FT_66600.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica NeisVac-C. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT_64096.html.pdf [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁴⁹ Díez-Domingo J, Planelles-Cantarino MV, Baldo-Torrenti JM, et al. Antibody persistence 12 months after a booster dose of meningococcal-C conjugated vaccine in the second year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 768-770.
- ⁵⁰ Van Ravenhorst MB, Marinovic AB, van der Klis FRM, et al. Long-term persistence of protective antibodies in Dutch adolescents following a meningococcal serogroup C tetanus booster vaccination. *Vaccine* 2016; 34: 6309-6315.
- ⁵¹ Perret KP, Winter AP, Kibwana E, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999-2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010; 50(12): 1601-1610.
- ⁵² De Voer RM, Mollema L, Schepp RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after the introduction of the Meningococcal C conjugate vaccine. *PLoS ONE* 2010; 5: e12144.
- ⁵³ Borrow R, Andrews N, Findlow H, et al. Kinetics of antibody persistence following the administration of a combination meningococcal serogroup C and Haemophilus influenza type b conjugate vaccine in healthy infants in the United Kingdom primed with a monovalent meningococcal serogroup C vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 154-159.
- ⁵⁴ Findlow H, Campbell H, Lucidarme J, et al. Serogroup C *Neisseria meningitidis* disease epidemiology, seroprevalence, vaccine effectiveness and waning immunity, England, 1998/99 to 2015/16. *Euro Surveill* 2019; 24(1): pii=1700818.
- ⁵⁵ Bijlsman MW, Brower MC, Spanjaard L, et al. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. *Clin Infect Dis* 2014; 59(9): 1216-1221.
- ⁵⁶ Stoof SP, van der Klis FR, van Rooijen DM, et al. Timing of an adolescent booster after single primary meningococcal serogroup C conjugate immunization at young age; an intervention study among Dutch teenagers. *PLoS One* 2014; 9: e100651.
- ⁵⁷ Van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus

- quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2017; 35: 4745-4752.
- ⁵⁸ Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescent in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 336: 1487-1491.
- ⁵⁹ Perret KP, Richmond PC, Borrow R, et al. Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 279-285.
- ⁶⁰ Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008; 197: 737-743.
- ⁶¹ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 413. Pleno 18 diciembre 2000. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/413.pdf> [consultado el 21 noviembre 2018].
- ⁶² Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico coberturas de vacunación. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas_las_tablas2016.pdf [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁶³ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁶⁴ Garrido-Estepa M, León-Gómez I, Herruzo R, et al. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine* 2014; 32: 2604-2609.
- ⁶⁵ Morales D, García-Cenoz M, Moreno L, et al. Meningococcal C conjugate vaccine: Impact of a vaccination program and long-term effectiveness in Navarra, Spain, 2000-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 639-644.
- ⁶⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1> [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁶⁷ Public Health England. Guidance for the public health management of meningococcal disease in the UK. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/688835/Public_health_management_of_meningococcal_disease_guidelines.pdf [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁶⁸ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 07 February 2018. Disponible en: https://m.box.com/shared_item/https%3A%2F%2Fapp.box.com%2Fs%2Fiddfb4ppwkmjtjusir2tc/view/284102495624 [consultado el 27 noviembre 2018].
- ⁶⁹ Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses. Vaccination contre le méningocoque du groupe C: mise à jour des recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI). Disponible en: <http://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/ meningite/2018-vaccination-meningocoque-c.pdf> [consultado 1 octubre 2018].
- ⁷⁰ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Teen vaccination against meningococcal disease starts. Ministry of Health, Welfare and Sport, 2018. Disponible en: https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2018/Teen_vaccination_against_meningococcal_disease_starts [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁷¹ National Immunisation Office. Meningococcal infection. Chapter 13. Immunisation guidelines. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter13.pdf> [consultado el 8 enero 2019].
- ⁷² Health Protection Surveillance Centre. Invasive Meningococcal Disease in Ireland, 2017. Annual Epidemiological Report, October 2018. Disponible en: <http://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/invasivemeningococcaldisease/epidemiologicaldata/meningococcaldiseaseannualreports/Invasive%20meningococcal%20disease%20in%20Ireland%202017.pdf> [consultado el 14 diciembre 2018].
- ⁷³ Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365-366.
- ⁷⁴ Andrade AL, Minamisava R, Tomich LM, et al. Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. *Vaccine* 2017; 35: 2025-2033.
- ⁷⁵ Tauil Mde C, Carvalho CS, Vieira AC, et al. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 379-386.
- ⁷⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(No. RR-7).
- ⁷⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013; 62(No. 02).
- ⁷⁸ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on Recommended Use of Meningococcal Vaccines. *CCDR* 2001; 27(ACS-6): 1-36.

- ⁷⁹ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement on conjugate meningococcal vaccines. CCDDR 2003; 29(ACS-6): 10-11.
- ⁸⁰ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on meningococcal C conjugate vaccines. CCDDR 2005; 31(ACS-3): 1-4.
- ⁸¹ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Meningococcal C conjugate vaccination recommendations for infants. CCDDR 2007; 33(ACS-11): 1-12.
- ⁸² The National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Update on the Invasive Meningococcal Disease and Meningococcal Vaccine Conjugate Recommendations. CCDDR 2009; 35(ACS-3): 1-40.
- ⁸³ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement. Update on Quadrivalent Meningococcal Vaccines available in Canada. Public Health Agency of Canada 2015. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/update-quadrivalent-meningococcal-vaccines-available-canada-eng.pdf> [consultado el 1 octubre 2018].
- ⁸⁴ Li YA, Tsang R, Desai S, et al. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada, 2006–2011. CCDDR 2014; 40: 160–169.
- ⁸⁵ National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Meningococcal vaccines for Australians. NCIRS Fact sheet: August 2018. Disponible en: http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact-sheets/meningococcal-vaccines-fact-sheet.pdf [consultado el 27 noviembre 2018].
- ⁸⁶ Department of Health. Australian Government. Invasive Meningococcal Disease National Surveillance Report. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/\\$File/31-Mar18-IMD-Surveillance-report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/$File/31-Mar18-IMD-Surveillance-report.pdf) [consultado el 2 octubre 2018].
- ⁸⁷ Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Meningococcal disease. Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health 2018. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease> [consultado el 2 octubre 2018].
- ⁸⁸ Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). ATAGI Clinical Advice to support changes to the National Immunisation Program (NIP) from 1 July 2018. Australian Government. Department of Health, 2018. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/file/7426/download?token=JMNSu563> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ⁸⁹ Dhillion S, Pace D. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT; Nimenrix®): a review. Drugs 2017; 77: 1881–1896.
- ⁹⁰ Tregnaighi M, Lopez P, Stamboulia D, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. Int J Infect Dis 2014; 26: 22–30.
- ⁹¹ Block SL, Shepard J, Garfield H, et al. Immunogenicity and Safety of a 3- and 4-dose Vaccination Series of a Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Infants: Results of a Phase 3b, Randomized, Open-label Trial. Pediatr Infect Dis J 2015; 35: e48-59.
- ⁹² Nolan TM, Nissen MD, Naz A, et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. Hum Vaccin Immunother 2013; 10: 280–289.
- ⁹³ Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, et al. Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly With Routine Vaccinations in Infants. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 64-71.
- ⁹⁴ Merino JM, Carmona A, Horn M, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. Pediatr Infect Dis J 2017; 36: e98-107.
- ⁹⁵ Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, et al. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. Vaccine 2011; 29: 4274–4284.
- ⁹⁶ Klein N, Baine Y, Bianco V, et al. One or Two Doses of Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 760-767.
- ⁹⁷ Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjug co-administered with Infanrix hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12–23-month-old children. Vaccine 2011; 29: 4264–4273.
- ⁹⁸ Bona G, Castiglia P, Zoppi G, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. Vaccine 2016; 34: 3363-3370.
- ⁹⁹ Johnston W, Essink B, Kirstein J, et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2–10 Years of Age. Pediatr Infect Dis J 2015; 35: e19-27.

- ¹⁰⁰ Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 7865–7872.
- ¹⁰¹ Huang LM, Chiu NC, Yeh SJ, et al. Immunogenicity and safety of a single dose of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine in children and adolescents aged 2–18 years in Taiwan: results of an open label study. *Vaccine* 2014; 32: 5177–5184.
- ¹⁰² Lalwani S, Agarkhedkar S, Gogtay N, et al. Safety and immunogenicity of an investigational meningococcal ACWY conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Indian subjects aged 2 to 75 years. *Int J Infect Dis* 2015; 38: 36–42.
- ¹⁰³ Knuf M, Romain O, Kindler K, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2–10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 601–612.
- ¹⁰⁴ Memish Z, Dbaibo G, Montellano M, et al. Immunogenicity of a Single Dose of Tetravalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135, and Y Conjugate Vaccine Administered to 2- to 10-year-olds Is Noninferior to a Licensed-ACWY Polysaccharide Vaccine With an Acceptable Safety Profile. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e56-62.
- ¹⁰⁵ Jackson L, Jacobson R, Reisinger K, et al. A Randomized Trial to Determine the Tolerability and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Healthy Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 86-91.
- ¹⁰⁶ Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e1–10.
- ¹⁰⁷ Reisinger KS, Baxter R, Block SL, et al. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 1810-1815.
- ¹⁰⁸ Lee HJ, Chung MH, Kim WJ, et al. Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults. *Int J Infect Dis* 2014; 28: 204–210.
- ¹⁰⁹ Bernal N, Huang LM, Dubey AP, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin* 2011; 7: 239–247.
- ¹¹⁰ Dbaibo G, Macalalad N, Aplasca- De Los Reyes MR, et al. The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: a randomized, controlled non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 873–880.
- ¹¹¹ Dbaibo G, El-Ayoubi N, Ghanem S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 Years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging* 2013; 30: 309–319.
- ¹¹² Van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, et al. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: optimal age for vaccination. *Vaccine* 2017; 35: 4753-4760.
- ¹¹³ Block SL, Christensen S, Verma B, et al. Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination. *Vaccine* 2015; 33: 2175-2182.
- ¹¹⁴ Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1169-1176.
- ¹¹⁵ Gill CJ, Baxter R, Anemona A, et al. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Hum Vaccin* 2010; 6: 881–887.
- ¹¹⁶ Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, et al. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 170-177.
- ¹¹⁷ Vesikari T, Forsten A, Bianco V, et al. Antibody persistence up to 5 years after vaccination of toddlers and children between 12 months and 10 years of age with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 132–139.
- ¹¹⁸ Vesikari T, Forsten A, Bianco V, et al. Immunogenicity, safety and antibody persistence of a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine compared with monovalent meningococcal serogroup C vaccine administered four years after primary vaccination using the same vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: e298-307.
- ¹¹⁹ Ishola DA, Andrews N, Waight P, et al. Randomized trial to compare the immunogenicity and safety of a CRM or TT conjugated quadrivalent meningococcal vaccine in teenagers who received a CRM or TT conjugated serogroup C vaccine at preschool age. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 865-874.
- ¹²⁰ Baxter R, Baine Y, Kolhe D, et al. Five-year antibody persistence and booster response to a single dose of meningococcal A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and young adults: an open, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1236-1243.

- ¹²¹ Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, et al. Long-term antibody persistence after primary vaccination with menACWY-TT and immunogenicity of a booster dose in individuals aged 11 to 55 years. 37th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Eslovenia, 2019. Disponible en: <https://cmoffice.kenes.com/cmsearchableprogrammeV15/conferencemanager/programme/personid/anonymous/ESPID19/normal/b833d15f547f3cf698a5e922754684fa334885ed#!abstractdetails/0000379400> [consultado el 15 marzo 2019].
- ¹²² Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, et al. Antibody persistence up to 10 years after menacwy-tt vaccine administration and immunogenicity of a booster dose in adolescents and young adults. 37th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Eslovenia, 2019. Disponible en: <https://cmoffice.kenes.com/cmsearchableprogrammeV15/conferencemanager/programme/personid/anonymous/ESPID19/normal/b833d15f547f3cf698a5e922754684fa334885ed#!abstractdetails/0000378520> [consultado el 15 marzo 2019].
- ¹²³ Quiambao B, Bavdekar A, Dubey A, et al. Antibody persistence up to 5 y after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 636-644.
- ¹²⁴ Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 62-71.
- ¹²⁵ Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, et al. Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: A phase III, open-label, randomised study. Vaccine 2018; 36: 1908-1916.
- ¹²⁶ Knuf M, Helm K, Kolhe D, et al. Antibody persistence and booster response 68 months after vaccination at 2-10 years of age with one dose of MenACWY-TT conjugate vaccine. Vaccine 2018; 36: 3286-3295.
- ¹²⁷ Dbaibo G, Van der Wielen M, Reda M, et al. The tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic with a clinically acceptable safety profile in subjects previously vaccinated with a tetravalent polysaccharide vaccine. Int J Infect Dis 2012; 16:e608-e615.
- ¹²⁸ Ilyina N, Kharit S, Namazova-Baranova L, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal ACWY CRM197-conjugate vaccine in children, adolescents and adults in Russia. Hum Vaccin Immunother 2014; 10: 2471-2481.
- ¹²⁹ Østergaard L, Silfverdal SA, Berglund J, et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix(®) in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial. Vaccine 2012; 30: 774-783.
- ¹³⁰ Abdelnour A, Silas PE, Lamas MR, et al. Safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W and Y conjugate vaccine (MenACWY-CRM) administered with routine infant vaccinations: results of an open-label, randomized, phase 3b controlled study in healthy infants. Vaccine 2014; 32: 965-972.
- ¹³¹ Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Dull Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. Vaccine 2010; 28: 3171-3179.
- ¹³² Black S, Block SL. Use of MenACWY-CRM in adolescents in the United States. J Adolesc Health 2013; 52: 271-277.
- ¹³³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine - United States, June 2005-September 2006. MMWR 2006; 55(41): 1120-1124.
- ¹³⁴ World Health Organization. Reported immunization schedule by region(s)/country(ies)/antigen(s). Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules. [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹³⁵ Sáfadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and Prevention of Meningococcal Disease. A Critical Appraisal of Vaccine Policies. Expert Rev Vaccines 2011; 10: 1717-1730.
- ¹³⁶ Borrow R, Alarcón P, Carlos J, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. Expert Rev Vaccines 2017; 16: 313-328.
- ¹³⁷ Dipartimento Socio Sanitario. U.O.C. Cure Primarie e Salute Territoriale. Note informative per la vaccinazione con vaccino anti meningococcico coniugato del gruppo A, C, W135 e Y. Istituto per La Sicurezza Sociale 2018. Disponible en: <http://www.iss.sm/on-line/home/vaccini-e-vaccinazioni/vaccinazioni-raccomandate/documento49085725.html> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹³⁸ Orden n.º608 de fecha 7 de junio de 2016, relativa a la modificación del actual Calendario de Vacunaciones. Boletín Oficial de la Ciudad Autónoma de Melilla, de 24 de junio de 2016, núm. 5.350, pp 2.503 a 2.505.
- ¹³⁹ Federal Ministry Labour, Social Affairs, Health and Consumer Protection. Extensions to the child vaccination programme. Disponible en: https://www.bmgf.gv.at/home/EN/Health_care_services/Free_vaccinations/ [consultado el 26 noviembre 2018].

- ¹⁴⁰ Federal Ministry Labour, Social Affairs, Health and Consumer Protection. Vaccination plan Austria 2018. Generally recommended vaccinations. Disponible en: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/3/3/1/CH4062/CMS1515753153756/impfplan_2018.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁴¹ Federal Ministry Labour, Social Affairs, Health and Consumer Protection. Vaccination plan Austria 2018. Disponible en: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/3/3/1/CH4062/CMS1515753153756/tabelle_impfplan_oesterreich_2018.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁴² Greek Republic Ministry of Health. Child and Adolescent Involvement Program 2015. Disponible en: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/3207-ethniko-programma-emboliasmwn-efhbwn-amp-paidiwn-2015?fdl=8039> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁴³ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Meningokokkenziekte ernstig, maar nog altijd zeldzaam. Disponible en: https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2018/Meningokokkenziekte_ernstig_maar_nog_altijd_zeldzaam [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁴⁴ Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, et al. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. Euro Surveill 2018; 23(16).
- ¹⁴⁵ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Blokhuis kondigt grootschalige extra vaccinatie aan: Ruim half miljoen kinderen krijgen oproep. Disponible en: <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2018/07/17/blokhuis-kondigt-grootschalige-extra-vaccinatie-aan-ruim-half-miljoen-kinderen-krijgen-oproep> [consultado el 14 diciembre 2018].
- ¹⁴⁶ Ministero della Salute, Italia. Piano nazionale prevenzione vaccinale. Disponible en: <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁴⁷ Ministero della Salute, Italia. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁴⁸ Norwegian Institute of Public Health. When will your child be offered vaccines? Disponible en: <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/when-will-your-child-be-offered-vaccines/> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁴⁹ Norwegian Institute of Public Health. Overview of who should be vaccinated against meningococcal disease and which vaccines are available in Norway. Disponible en: <https://www.fhi.no/en/op/vaccination-guidance/vaccines-offered-in-norway/meningococcal-disease/> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵⁰ Public Health England. Meningococcal ACWY Immunisation Programme for Adolescents. Information for healthcare professionals. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/558169/PHE_MenACWY_Immunisation_programme_October_2016_updated_.docx [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵¹ Public Health England. Guidance on the prevention and management of meningococcal meningitis and septicaemia in higher education institutions. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/582511/MenACWY_HEI_Guidelines.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵² Czech Vaccinology Society. Recommendations of the Czech Vaccinology Society of the J. E. Purkyně Czech Medical Association for vaccination against invasive meningococcal disease. Disponible en: http://www.szu.cz/uploads/IMO/2018_Recommendation_for_vaccination_against_IMD.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵³ Office fédéral de la santé publique. Protection contre les maladies invasives à méningocoques: adaptation des recommandations de vaccination. Bull OFSP 2018; 46: 14-21.
- ¹⁵⁴ Ministerio de Salud. Fundamentos de la introducción de la vacuna tetravalente (ACYW) conjugada contra meningococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Argentina 2016. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000927cnt-2016-12_lineamientos-meningo.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵⁵ Ministerio de Salud, Argentina. Calendario Nacional de Vacunación 2018. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001210cnt-2018-10_calendario-nacional-vacunacion.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵⁶ Medina R. Decisión oficial Meningitis: por falta de vacunas, postergan la dosis de los 11 años en todo el país. Diario Clarín, 23/08/2018. Disponible en: https://www.clarin.com/sociedad/salud/meningitis-falta-vacunas-postergan-dosis-11-anos-pais_0_r10eYqnLX.html [consultado el 26 noviembre 2018].

- ¹⁵⁷ The National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Update on the Use of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines. CCDC 2013; 39(ACS-1): 1-40.
- ¹⁵⁸ Government of Canada. Canadian Immunization Guide for health professionals: Meningococcal Vaccine. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁵⁹ Public Health Agency of Canada. Canada's Provincial and Territorial Routine (and Catch-up) Vaccination Routine Schedule Programs for Infants and Children. Disponible en: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood_%20schedule.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁶⁰ Ministerio de Salud, Chile. Calendario de vacunación 2018. Disponible en: <http://vacunas.minsal.cl/calendario-de-vacunacion-2018/> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁶¹ Rojas C. Polémica por política contra meningitis W-135: preocupan altas cifras de niños no vacunados. Teletrece audiovisual, 24/06/2014. Disponible en: <http://www.t13.cl/noticia/actualidad/polemica-por-politica-de-vacuna-contrameningitis-w-135-preocupan-altas-cifras-de-nin-0> [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁶² Ministerio de Salud, Chile. Informe de Cobertura Nacional de Inmunizaciones año 2017. Disponible en: http://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/07/Informe-de-Coberturas_2017_enero-diciembre-preliminar.pdf [consultado el 26 noviembre 2018].
- ¹⁶³ Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> [consultado 26 noviembre 2018].
- ¹⁶⁴ Immunization action Coalition. Meningococcal ACWY Prevention Mandates for Colleges and Universities. Disponible en: <http://www.immunize.org/laws/menin.asp> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁶⁵ Ministry of Health, Kingdom of Saudi Arabia. List of basic vaccinations. Disponible en: <https://www.moh.gov.sa/EN/ESERVICES/Pages/VaccinationsDescription.aspx> [consultado 10 diciembre 2018].
- ¹⁶⁶ Banjari MA, Alamri AA, Algarni AY, et al. How often do children receive their vaccinations late, and why? Saudi Med J. 2018; 39: 347-353.
- ¹⁶⁷ Ministry of Health, Republic of Armenia. Calendario nacional de vacunación. Disponible en: <http://www.moh.am/uploads/patvastumnerioracucy.jpg> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁶⁸ Ministry of Health, Republic of Armenia. Programa Nacional de Vacunación 2016-2020. Disponible en: <http://www.moh.am/uploads/N%2010.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁶⁹ Ministry of Health, Kingdom of Bahrain. Immunization Summary Guide Booklet. Disponible en: https://www.moh.gov.bh/Content/Files/HealthInfo/Immunization%20summary%20guide%20booklet-%202017-%202nd%20edition_w.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁰ Ministry of Health, Kingdom of Bahrain. Vaccination Educational Guide & Diseases Targeted. Disponible en: [https://www.moh.gov.bh/Content/Files/HealthInfo/Vaccination%20Educational%20Guide%20\(English%202017\)%20for%20web.pdf](https://www.moh.gov.bh/Content/Files/HealthInfo/Vaccination%20Educational%20Guide%20(English%202017)%20for%20web.pdf) [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷¹ Ministry of Health, Kingdom of Bahrain. Immunizations. Disponible en: <https://www.moh.gov.bh/HealthInfo/VaccineDescription?ID=18> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷² World health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary: Libya. Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=LBY [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷³ Lucky baby. Vaccination schedule. Libya. Disponible en: <http://www.lucky.com.ly/luckybaby/en/vaccination-schedule> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁴ Department of Health, Australian Government. Changes to the childhood immunisation schedule start 1 July 2018. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/news-and-events/news/changes-to-the-childhood-immunisation-schedule-start-1-july-2018> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁵ Department of Health, Australian Government. National Immunisation Program (Childhood) Schedule changes from 1 July 2018. Clinical advice for vaccination providers. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/file/7451/download?token=PdBOOanh> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁶ Department of Health, Australian Government. National Immunisation Program Schedule. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/file/7381/download?token=sBoR9ieG> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁷ Queensland Government. Immunisation Schedule Queensland: Children and adolescents (10 to 19 years). Disponible en: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0033/719925/qld-immunisation-schedule-adolescent.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁷⁸ Victoria State Government. Immunisation Schedule Victoria. Disponible en: <https://www2.health.vic.gov.au/public-health/immunisation/schedule-vaccine-eligibility-criteria/immunisation-schedule-victoria> [consultado el 10 diciembre 2018].

- ¹⁷⁹ Department of Health, Western Australia. Meningococcal ACWY vaccine. Disponible en: https://healthywa.wa.gov.au/Articles/J_M/Meningococcal-vaccine [consultado 10 diciembre 2018].
- ¹⁸⁰ Ministry of Health. Meningococcal disease (including meningitis). New Zealand, 2018. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/your-health/conditions-and-treatments/diseases-and-illnesses/meningococcal-disease-including-meningitis> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁸¹ The Immunisation Advisory Centre. New Zealand National Immunisation Schedule. Disponible en: <http://www.immune.org.nz/new-zealand-national-immunisation-schedule> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁸² Balmer P, Burman C, Serra L, et al. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 1118-1130.
- ¹⁸³ Rubilar PS, Barra GN, Gabastou JM, et al. Increase of neisseria meningitidis W.cc11 invasive disease in Chile has no correlation with carriage in adolescents. *PLoS One* 2018; 13: e0193572.
- ¹⁸⁴ Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5146-5153.
- ¹⁸⁵ Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 851-861.
- ¹⁸⁶ Vuocolo S, Balmer P, Gruber WC, et al. Vaccination strategies for the prevention of meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 1203-1215.
- ¹⁸⁷ De Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, et al. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 79-80.
- ¹⁸⁸ World Health Organization. Meningitis weekly bulletin, inter country support team – West Africa. Disponible en: <http://www.meningvax.org/files/> [consultado 10 diciembre 2018].
- ¹⁸⁹ Kristiansen PA, Diomande F, Ba AK, et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 354-363.
- ¹⁹⁰ Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet* 2014; 384: 2123-2131.
- ¹⁹¹ Korzeniewski K, Skoczynska A, Guzek A, et al. Effectiveness of immunoprophylaxis in suppressing carriage of *Neisseria meningitidis* in the military environment. *Adv Exp Med Biol* 2015; 836: 19-28.
- ¹⁹² Oldfield NJ, Cayrou C, AlJannat MAK, et al. Rise in group W meningococcal carriage in university students, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1009-1011.
- ¹⁹³ Oldfield NJ, Green LR, Parkhill J, et al. Limited impact of adolescent meningococcal ACWY vaccination on *Neisseria meningitidis* serogroup W carriage in university students. *J Infect Dis* 2018; 217: 608-616.
- ¹⁹⁴ Abitoli V, Boody R, Gentile A, et al. Current vaccination policy choices according to recent global changes in *Neisseria meningitidis* serogroup W epidemiology. 21st International Pathogenic *Neisseria* Conference. California, 2018. Disponible en: <http://www.cvent.com/events/2018-international-pathogenic-neisseria-conference/custom-116-80f713b073284be1a99ecf6bdceea5d9.aspx> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ¹⁹⁵ Public Health England. Vaccine coverage for the GP based catch-up meningococcal ACWY (MenACWY) immunisation programme in England to the end of March 2018. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/711444/hpr1818_menACWY-vc.pdf [consultado el 10 septiembre 2018].
- ¹⁹⁶ Joint Committee on Immunisation. Minute of the meeting on 03 october 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes> [consultado el 30 noviembre 2018].
- ¹⁹⁷ Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-7): 1-21.
- ¹⁹⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR* 2007; 56: 794-795.
- ¹⁹⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011; 60: 72-76.
- ²⁰⁰ Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2017; 139: pii: e20162193.
- ²⁰¹ Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core surveillance (ABCS) Report. Emerging Infections Program Network *Neisseria meningitidis*, 2004. Centers for Disease Control and Prevention, 2005. Disponible en: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening04.pdf> [consultado el 22 noviembre 2018].

- 202 Mbaeyi S, Pondo T, Blain A, et al. Impact of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY) in adolescents – United States. 21st International Pathogenic *Neisseria* Conference. California, 2018. Disponible en: <http://www.cvent.com/events/2018-international-pathogenic-neisseria-conference/custom-116-80f713b073284be1a99ecf6bdceea5d9.aspx> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 203 Bettinger J, Sadarangani M, Morris S, et al. The effect of quadrivalent vaccination programs in Canada. 21st International Pathogenic *Neisseria* Conference. California, 2018. Disponible en: <http://www.cvent.com/events/2018-international-pathogenic-neisseria-conference/custom-116-80f713b073284be1a99ecf6bdceea5d9.aspx> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 204 Departamento de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Trimestral Enfermedad Meningocócica (CIE10: A39). Semana Epidemiológica 1-39. Ministerio de Salud Chile 2017. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wpcontent/uploads/2017/10/BET_MENINGITIS_OCTUBRE_2017.pdf [consultado el 22 noviembre 2018].
- 205 Maiden MC. Population genomics: diversity and virulence in the *Neisseria*. Curr Opin Microbiol 2008; 11: 467–471.
- 206 Harrison LH., Shutt KA., Schmink SE., et al. Population Structure and Capsular Switching of Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates in the Pre-Meningococcal Conjugate Vaccine Era—United States, 2000–2005, J Infect Dis 2010; 15: 1208–1224.
- 207 Wang X, Shutt KA, Vuong JT, et al. Changes in the population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the United States after quadrivalent meningococcal conjugate vaccine licensure. J Infect Dis 2015; 211: 1887–1894.
- 208 Potts CC, Joseph SJ, Chang HY, et al. Population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the United States, 2011–15. J Infect 2018; 77: 427–434.
- 209 Mohammed I, Iliyasu G, Habib AG. Emergence and control of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. Pathog Glob Health 2017; 111: 1–6.
- 210 Toneatto D, Pizza M, Masignani V, et al. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. Exp Rev Vaccines 2017; 16: 433–451.
- 211 Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. PNAS 2010; 107: 19490–19495.
- 212 Giuliani M, Bartolini E, Galli B, et al. Human protective response induced by meningococcus B vaccine is mediated by the synergy of multiple bactericidal epitopes. Sci Reports 2018; 8: 3700.
- 213 Murphy E, Andrew L, Lee K, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. J Infect Dis 2009; 200: 379–389.
- 214 Gasparini R, Amicizia D, Domnich A, et al. *Neisseria meningitidis* B vaccines: recent advances and posible immunization policies. Exp Rev Vaccines 2014; 13: 345–364.
- 215 Hoiseth S, Murphy E, Andrews L, et al. A multi-country evaluation of *Neisseria meningitidis* serogroup B factor H-binding protein and implications for vaccine coverage in different age groups. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 1096–1101.
- 216 Andrews S, Pollard A. A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. Lancet Infect Dis 2014; 14: 426–434.
- 217 Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F, et al. Transcriptional regulation of the NadA gene in *Neisseria meningitidis* impacts the prediction of coverage of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. Infect Immunol 2013; 81: 560–569.
- 218 European Medicines Agency. Bexsero. Ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_es.pdf. [consultado el 10 diciembre 2018].
- 219 Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones Calendario de Vacunaciones 2018. Razones y bases. AEP 2018. Disponible en: <https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2018-razones-y-bases.pdf> [consultado el 26 noviembre de 2018].
- 220 Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Nueva pauta de vacunación de Bexsero. AEP 2018. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/nueva-pauta-de-vacunacion-de-bexsero> [consultado el 26 noviembre de 2018].
- 221 Feavers I, Maiden M. Recent progress in the prevention of serogroup B meningococcal disease. Clin Vacc Immunol 2017; 24: pii: e00566–16. Disponible en: <https://cvi.asm.org/content/cdli/24/5/e00566-16.full.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 222 Poolman J, Richmond P. Multivalent meningococcal serogroup B vaccines: challenges in predicting protection and measuring effectiveness. Exp Rev Vaccines 2015; 14: 1277–1287.
- 223 Abad R, Biolchi A, Moschioni M, et al. A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. Clin Vacc Immunol 2015; 22: 357–360.

- 224 Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013; 31: 4968-4974.
- 225 Vogel U, Taha M, Vázquez J, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 416-425.
- 226 Nolan T, O’Ryan M, Wassil J, et al. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine* 2015; 33: 4437-4445.
- 227 Parikh S, Newbold L, Slater S, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 754-762.
- 228 Bettinger J, Scheifelle D, Haplerin S, et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2013; 32: 124-130.
- 229 Basta N, Mahmoud A, Wolfson J, et al. Immunogenicity of a meningococcal B vaccine during a University outbreak. *N Eng J Med* 2016; 375: 220-228.
- 230 Kim J. A challenge in vaccine development – *Neisseria meningitidis* serogroup B. *N Eng J Med* 2016; 375: 275-278.
- 231 Snape M, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e113-e123.
- 232 Martínón-Torres F, Carmona A, Simkó R, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: a randomised trial. *J Infect* 2018; 76: 258-269.
- 233 Sadarangani M, Sell T, Iro M, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ* 2017; 189: E1276-1285.
- 234 Iro M, Snape M, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine* 2017; 35: 395-402.
- 235 Wilkins A, Snape M. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine* 2018; 36: 5470-5476.
- 236 Santolaya M, O’Ryan M, Valenzuela M, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vacc Immunother* 2013; 9: 2304-2310.
- 237 National Institutes of Health. Combined study – Phase 3b MenB long term persistence in adolescents. Clinical Trials NCT02446743. U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02446743> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 238 Villena R, Safadi M, Valenzuela M, et al. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Hum Vacc Immunother* 2018; 14: 1042-1057.
- 239 Stephens D. Boosters for meningococcal B vaccines? *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 4-6.
- 240 Martínón-Torres F, Safadi M, Carmona A, et al. Reduced schedules of 4cMenB vaccine in infants and catch-up series in children: immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017; 35: 3548-3557.
- 241 Hong E, Terrade A, Taha M. Immunogenicity and safety among laboratory workers vaccinated with Bexsero vaccine. *Hum Vacc Immunother* 2017; 13: 645-648.
- 242 Findlow J, Bai X, Findlow H, et al. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACYW conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine* 2015; 33: 3322-3330.
- 243 Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanilawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23: pii=17.00468.
- 244 Ladhani Sh, Giuliani M, Biolchi A, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 309-311.
- 245 Chiu N, Huang L, Willemsen A, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: a phase 3, open-label, randomised study. *Hum Vacc Immunother* 2018; 14: 1075-1083.
- 246 Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 395-403.
- 247 Ladhani Sh, Borrow R, Andrews N. Growing evidence supports 4CMenB effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 370-371.
- 248 Lamoudi M, Baxter F, Bilkhu A, et al. 4CMenB and post-immunisation fever: an emerging hot topic. *Arch Dis Child* 2018; 103: 1002-1003.

- 249 Nainani V, Galal U, Buttery J, et al. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child* 2017; 102: 958-962.
- 250 Kapur S, Bourke T, Maney J, et al. Emergency department attendance following 4-components meningococcal B vaccination in infants. *Arch Dis Child* 2017; 102: 899-902.
- 251 Harcourt S, Morbey R, Bates Ch, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using anational syndromic surveillance data. *Vaccine* 2018; 36: 565-571.
- 252 Murdoch H, Wallace L, Bishpo J, et al. Risk of hospitalization with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child* 2017; 102: 894-898.
- 253 Ladhani Sh, Riordan A. The yin and yang of fever after meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child* 2017; 102: 881-882.
- 254 Sadarangani M, Barlow S, Anthony M, et al. Four components meningococcal capsular group B vaccine in preterm infants. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2017; 6: 309-310.
- 255 Kent A, Beebeejaun K, Braccio S, et al. Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalized premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; pii: fetalneonatal-2017-314152.
- 256 Langley J, MacDougall D, Halperin S, et al. Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: a Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine* 2016; 34: 4046-4049.
- 257 Institut national de Santé Publique du Québec. Rapport final de surveillance de la sécurité de la vaccination des jeunes de 20 ans et moins contre le méningocoque de séro groupe B au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Québec, 2016. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2110_surveillance_securite_vaccination_jeunes_meningocoque_saguenay.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- 258 De Serres G, Billard M, Gariépy M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018; 36: 8039-8046.
- 259 De Serres G, Billard M, Toth E et al. Nephrotic síndrome following the four component meningococcal serogroup B vaccine in Quebec. Canadian Immunization Conference 2018. December 4-6, 2018. Ottawa, Ontario, Canada. Disponible en: <http://cic2018.isilive.ca/presentation/295> [consultado el 8 enero 2019].
- 260 Soeters H, Dinitz-Sklar J, Kulkarni P, et al. Serogroup B meningococcal disease vaccine recommendations at a University, New Jersey, USA, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 867-869.
- 261 McNamara L, Thomas J, MacNeil J, et al. Meningococcal carriage following a vaccination campaign with MenB-4C and MenB-fHbp in response to a University serogroup B meningococcal disease outbreak-Oregon, 2015-2016. *J Infect Dis* 2017; 216: 1130-1140.
- 262 McNamara L, Shumate A, Johnsen P, et al. First use of a serogroup B meningococcal vaccine in the US in response to a University outbreak. *Pediatrics* 2015; 135: 798-804.
- 263 De Wals Ph, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one región of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1263-1267.
- 264 Law D, Lefebvre D, Gilca R, et al. Characterization of invasive *Neisseria meningitidis* strains from Québec, Canada, during a period of increased serogroup B disease, 2009-2013: phenotyping and genotyping with special emphasis on the non-carbohydrate protein vaccine targets. *BMC Microbiol* 2015; 15: 143.
- 265 Thabuis A, Tararbit K, Taha M, et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro Surveill* 2018; 23 pii=1700590.
- 266 Parikh S, Andrews N, Beebeejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 338: 2775-2782.
- 267 Ladhani S. The ultimate Men (ingococcal) discussion. 9º Taller Interactivo Infectológico. TIPiCO IX. Santiago de Compostela, 2018.
- 268 Hong E, Giuliani M, Deghmane A, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa?. *Vaccine* 2013; 31: 1113-1116.
- 269 Tinsley C, Nassif X. Analysis of the genetic differences between *N. meningitidis* and *N. gonorrhoeae*: two closely related bacteria expressing two different pathogenicities. *PNAS* 1996; 93: 109-114.
- 270 Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* 2017; 390: 1603-1610.
- 271 Paynter J. Impact of MenZB on the incidence of gonorrhoea and potential future implications for cost effectiveness of teenager meningococcal vaccination. Meningitis Research Conference 2017. Disponible en: <https://www.meningitis.org/mrf-conference-2017> [consultado el 10 diciembre 2018].

- 272 Semchenko E.A., Tan A, Borrow R, et al. The serogroup B meningococcal vaccine elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. 21st International Pathogenic Neisseria Conference. California, 2018. Disponible en: <http://www.cvent.com/events/2018-international-pathogenic-neisseria-conference/custom-116-80f713b073284be1a99ecf6bdceea5d9.aspx> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 273 Trotter C, Gay N, Edmunds N. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 556-566.
- 274 Read R, Dull P, Bai X, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugated or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017; 35: 427-434.
- 275 National Institutes of Health. South Australian meningococcal B vaccine herd immunity study. Clinical Trials NCT03089086. U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03089086?term=NCT03089086&rank=1> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 276 Government of South Australia. Be part of it. Disponible en: <https://www.bpartofit.com.au/> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 277 Marshall H, McMillan M, Koehler A, et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents. *BMJ Open* 2018; 8: e020988. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/8/7/e020988.full.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 278 Public Health England. Immunisation against meningococcal B disease for infants aged from two months. Information for healthcare professionals. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/501588/PHE_MenB_informationforhealthprofessionals_FINAL_18022016.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- 279 Christensen H, Trotter C, Hickman M, et al. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ* 2014; 349: g5725.
- 280 Christensen H, Trotter C. Modelling the cost-effectiveness of catch-up “MenB” vaccination in England. *Vaccine* 2017; 35: 208-211.
- 281 Health Service Executive. Healthcare Worker Information. Meningococcal B. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/othervaccines/meningococcalb/> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 282 Ministry of Health of the Republic of Lithuania. Official: children in Lithuania will be vaccinated against type B meningococcus. Disponible en: <https://sam.lrv.lt/en/news/minister-of-health-aurelijus-veryga-signed-an-order-by-which-vaccines-against-type-b-meningococcus-are-to-be-included-in-the-schedule-for-the-preventive-vaccination-of-children-the-start-of-the-vaccination-is-scheduled-as-of-july-this-year> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 283 Govern de Andorra. Pla de vacunacions. Disponible en: <https://www.salut.ad/departament-de-salut/pla-de-vacunacions> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 284 Government of South Australia. Meningococcal B Immunisation Program. Disponible en: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/health+topics/health+conditions+prevention+and+treatment/immunisation+programs/meningococcal+b+immunisation+program> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 285 South Australian Meningococcal B Expert Working Group. A meningococcal B program for South Australia. Public Report 2018. Disponible en: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/b82a9fb7-061a-48b9-be37-54e88a1907d1/2018-06+Optimal+Men+B+Program+for+SA+Public+Report+%282%29.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-b82a9fb7-061a-48b9-be37-54e88a1907d1-mhyl241> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 286 Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Statement. Advice for immunization providers regarding the use of Bexsero – a recombinant multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB). Australian Government Department of Health, 2014. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/resources/publications/atagi-advice-on-the-use-of-bexsero-vaccine> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 287 Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Multi-component meningococcal group B vaccine. Public Summary Documents PBAC Meeting. July 2015. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/multi-component-meningococcal-group-b-vaccine-psd-july-2015.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 288 European Medicines Agency. Trumenba. Ficha Técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_en.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- 289 Fletcher L, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immunol* 2004; 72: 2088-2100.

- 290 McNeil L, Murphy E, Zhao X, et al. Detection of LP2086 on the cell surface of *Neisseria meningitidis* and its accessibility in the presence of serogroup B capsular polysaccharide. *Vaccine* 2009; 27: 3417-3421.
- 291 Shirley M, Taha M. MenB-FHbp meningococcal group B vaccine (Trumenba™): a review in active immunization in individuals aged ≥10 years. *Drugs* 2018; 78: 257-268.
- 292 Donald R, Hawkins J, Hao L, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: estimating breadth of coverage. *Hum Vacc Immunother* 2017; 13: 255-265.
- 293 Mc Neil K, Donald R, Gribenko A, et al. Predicting the susceptibility of meningococcal serogroup B isolates to bactericidal antibodies elicited by bivalent rLP2086, a novel prophylactic vaccine. *MBio* 2018; 9: e00036-18.
- 294 Patton M, Stephens D, Moore K, et al. Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR* 2017; 66: 509-513.
- 295 Gandhi A, Balmer P, York L. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba™). *Postgraduate Med* 2016; 128: 548-556.
- 296 Perez J, Absalon J, Beeslaar J, et al. From research to licensure and beyond: clinical development of MenB-FHbp, a broadly protective meningococcal B vaccine. *Exp Rev Vaccines* 2018; 17: 461-477.
- 297 Zlotnick G, Jones T, Liberator P. The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Hum Vacc Immunother* 2015; 11: 5-13.
- 298 Richmond P, Marshall H, Nissen M, et al. A bivalent *Neisseria meningitidis* recombinant lipidated factor H binding protein vaccine in young adults: results of a randomised, controlled, dose-escalation phase I trial. *Vaccine* 2012; 30: 6163-6174.
- 299 Nissen M, Marshall H, Richmond P, et al. A randomised, controlled, phase 1/2 trial of a *Neisseria meningitidis* serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 364-371.
- 300 Marshall H, Richmond P, Nissen M, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy toddlers aged 18-36 months: a phase 1 randomized-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1061-1068.
- 301 Richmond P, Marshall H, Nissen M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 597-607.
- 302 Vesikari T, Ostergaard L, Díez Domingo J, et al. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016; 5: 152-160.
- 303 Beeslaar J, Absalon J, Balmer P, et al. Clinical data supporting a 2-dose schedule of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal serogroup B vaccine, in adolescents and young adults. *Vaccine* 2018; 36: 4004-4013.
- 304 Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, et al. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 2349-2362.
- 305 Martínón-Torres F, Giménez-Sánchez F, Bernaola-Iturbe E, et al. A randomized, phase 1/2 trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of bivalent rLP2086 Meningococcal vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2014; 32: 5206-5211.
- 306 Marshall H, Vesikari T, Richmond P, et al. The meningococcal serogroup B vaccine MenB-FHbp (bivalent rLP2086) is safe and immunogenic in healthy toddlers aged ≥12 to <24 months. 36th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Malmö, 2018. Disponible en: <http://2018.espidmeeting.org/2018/PublishingImages/abstract-information/espid-abstracts/ESPID18%20all%20Abstracts.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 307 Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, et al. The meningococcal serogroup B vaccine MenB-FHbp (bivalent rLP2086) is safe and immunogenic in healthy children aged ≥24 months to <10 years. 36th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Malmö, 2018. Disponible en: <http://2018.espidmeeting.org/2018/PublishingImages/abstract-information/espid-abstracts/ESPID18%20all%20Abstracts.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- 308 European Medicines Agency. Trumenba Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/trumenba-epar-public-assessment-report_en.pdf [consultado el 10 diciembre 2018].
- 309 Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of bivalent rLP2086 meningococcal group B vaccine administered concomitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccines to healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016; 5: 180-187.
- 310 Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, et al. Immunogenicity, tolerability, and safety in adolescents of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 548-554.
- 311 Muse D, Christensen S, Bhuyan P, et al. A phase 2, randomized, active-controlled, observer-blinded study to assess the immunogenicity, tolerability, and safety of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine,

- coadministered with tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine and serogroup A, C, Y and W-135 meningococcal conjugate vaccine in healthy US adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 673-682.
- ³¹² Marshall H, Richmond P, Beeslaar J, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 58-67.
- ³¹³ Stephens D. Meningococcal vaccines sesión. Advisory Committee on Immunization Practices, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2017-06/meningococcal-01-stephens.pdf>. [consultado el 10 diciembre 2018].
- ³¹⁴ Vesikari T, Ostergaard L, Beeslaar J, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by 2-and-3 dose schedules of MenB-FHbp. 35th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Madrid, 2017. Disponible en: <https://espid2017.kenes.com/Documents/ESPID17%20abstracts.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ³¹⁵ Harris SL, Tan C, Andrew L, et al. Bivalent RLP2086 elicits bactericidal antibodies against non-serogroup B meningococci. 35th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Madrid, 2017. Disponible en: <https://espid2017.kenes.com/Documents/ESPID17%20abstracts.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ³¹⁶ Harris S, Tan C, Andrew L, et al. Bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against representative non-serogroup B meningococci. *Vaccine* 2018; 36(45): 6867-6874.
- ³¹⁷ Ostergaard L, Lucksinger G, Absalon J et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents. *Vaccine* 2016; 34: 1465-1471.
- ³¹⁸ Fiorito T, Baird G, Alexander-Scott N, et al. Adverse events following vaccination with bivalent rLP2086 (Trumenba): an observational, longitudinal study during a college outbreak and a systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: e13-e19.
- ³¹⁹ Soeters H, Whaley M, Scott N et al. Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup B meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a college – Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1115-1122.
- ³²⁰ De Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness comparison of monovalent C versus quadrivalent ACWY meningococcal conjugate vaccination in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: e203-e207.
- ³²¹ Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, et al. Meningococcal serogroup A, C, W₁₃₅ and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *PLoS One* 2013; 8: e65036.
- ³²² Delea TE, Weycker D, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada. *PLoS One* 2017; 12: e0175721.
- ³²³ European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. ECDC, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Introduction-of-4CMenB-vaccine.pdf> [consultado el 10 diciembre 2018].
- ³²⁴ Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine* 2016; 34: 2240–2250.
- ³²⁵ Christensen H, Irving T, Koch J, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* 2016; 34: 3412–3419.
- ³²⁶ Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A, et al. Health and Economic Outcomes of Introducing the New MenB Vaccine (Bexsero) into the Italian Routine Infant Immunisation Programme. *PLoS One* 2015; 10: e0123383.
- ³²⁷ Gasparini R, Landa P, Amicizia D, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(8): 2148–2161.
- ³²⁸ Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, et al. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1129–1138.
- ³²⁹ Ruiz Montero RR, Espín Balbino JE, Epstein DE. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero) en España. XXXVI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología y XIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia. Epidemiología en un Contexto Global. Lisboa, 2018. Disponible en: <http://www.gacetasanitaria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0213911118629693>. [consultado el 10 diciembre 2018].
- ³³⁰ Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853-861.
- ³³¹ Campbell H. Comunicación personal no publicada.

³³² Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. Clin Infect Dis 2015; 60: 578–585.

³³³ Anuncio de licitación del Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la Administración General de Estado, las ciudades de Ceuta y Melilla y varias Comunidades Autónomas. Plataforma de contratación del Estado. Disponible en: https://contrataciondelestado.es/wps/wcm/connect/2462d145-06e6-4f5a-b03e-4fdd3e0debd8/DOC_CN2016-388641.pdf?MOD=AJPERES [consultado el 10 enero 2019].